

**GENETIK DER PRIMÄREN IMMUNDEFEKTE
PRÄNATALE DIAGNOSTIK , HETEROZYGOTENTESTUNG ,
ERBGANG UND GENETISCHE BERATUNG .**

ANNETTE HINCKELDEY

1987

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Kinderklinik der Universität München im
Dr. von Haunerschen Kinderspital
Vostand : Prof.Dr.H.-B. Hadorn

Genetik der primären Immundefekte.

Pränatale Diagnostik, Heterozygotentestung, Erbgang
und genetische Beratung.

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Annette Hinckeldey
aus
Dortmund
1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter : Prof.Dr.H.-B. Hadorn

Mitberichterstatter : 1. Prof.Dr.J.-D. Murken
2. Prof.Dr.H. Spiess

Mitbetreuung durch
den promovierten Mit-
arbeiter :

.....

Dekan : Prof.Dr.W. Spann

Tag der mündlichen

Prüfung : 29.10.1987

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
2.	DAS IMMUNSYSTEM	2
3.	PRÄNATALE DIAGNOSTIK PRIMÄRER IMMUNDEFEKTE	7
4.	PRIMÄRE IMMUNDEFEKTE MIT VORWIEGENDEM BEFALL DES B-ZELL SYSTEMS	44
4.1	Infantile geschlechtsgebundene Agammaglobulinämie (Agammaglobulinämie Typ Bruton)	44
4.2	X-Chromosomal vererbte Agammaglobulinämie mit Wachstumshormonmangel	51
4.3	Autosomal-rezessiv vererbte Agammaglobulinämie	53
4.4	Immunmangelsyndrom mit Hyper-Ig M	54
4.5	Selektiver Ig A Mangel	61
4.6	Selektiver Defekt von Ig Klassen oder Subklassen	70
4.7	Leichtkettendefekte	77
4.8	Immunmangelsyndrom mit Normo- und Hyper- immunglobulinämie	81
4.9	Immundefektsyndrom mit Thymom (Good Syndrom)	83
4.10	Infantile transitorische Hypogammaglobulinämie	84
4.11	Variable Immundefektsyndrome	86
5.	PRIMÄRE IMMUNDEFEKTE MIT VORWIEGENDEM BEFALL DES T-ZELL SYSTEMS	94
5.1	Kombinierter Immundefekt mit vorherrschendem T-Zell-Defekt (Nezelof Syndrom)	94
5.2	Purin-Nucleosid-Phosphorylase-Mangel	96
5.3	Schwerer kombinierter Immundefekt	101

5.4	Schwerer kombinierter Immundefekt	121
5.4.1	Adenosin Deaminase Mangel	121
5.4.2	SCID mit retikulärer Dysgenese (De-Vaal-Seynhaeve-Syndrom)	129
5.4.3	"Bare-Lymphocyte-Syndrom"	131
5.5	X-chromosomal gebundene lymphoproliferative Erkrankung (Purtilo-Syndrom)	136
6.	IMMUNDEFEKTE VERBUNDEN MIT ANDEREN STÖRUNGEN	140
6.1	Immundefekte in Zusammenhang mit Chromosomopathien	140
6.1.1	Bloom-Syndrom	142
6.1.2	Fanconi Anämie	147
6.1.3	Down-Syndrom	151
6.2	Zinkmangel	158
6.2.1	Acrodermatitis enteropathica	158
6.3	Metabolische Erkrankungen	162
6.3.1	Hereditärer Mangel an Orotat-Phosphoribosyltransferase (OPRT) und Orotidin 5'-P-Decarboxylase (ODC)	162
6.3.2	Hereditärer Mangel an Biotin-abhängigen Carboxylasen	166
6.3.3	Transcobalamin-II-Mangel	171
6.3.4	5'-Nucleotidase Mangel	179
6.4	Andere Immundefekte	182
6.4.1	Immundefekt mit Minderwuchs ("syndrome of short limbed dwarfism and cartilage hair hypoplasia")	182
6.4.2	Hyper-IgE-Syndrom (Hiob- oder Buckley-Syndrom)	184
6.4.3	Chronische mukocutane Candidiasis	191
6.4.4	Immundefekt mit Thrombocytopenie und Ekzem (Wiskott-Aldrich-Syndrom)	194

6.4.5	Ataxia-Teleangiectasia (Louis-Bar-Syndrom)	201
6.4.6	Thymushypoplasie (Di-George-Syndrom)	209
6.4.7	Sonstige unklassifizierbare Einzelbeschreibungen	216
7.	HEREDITÄRE KOMPLEMENTDEFEKTE	218
8.	DEFEKTE DER PHAGOCYTENFUNKTION	238
8.1	Defekte der Motilität und Adhärenz von Phagocyten	239
8.1.1	Actin-Dysfunktion	239
8.1.2	Shwachman-Syndrom	240
8.1.3	GP-110/180 Membrandefekt und GP-115-Membran- defekt	240
8.2	Defekte der Endocytose und der Keimabtötung	242
8.2.1	GP-150 Membrandefekt	242
8.2.2	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel	243
8.2.3	Myeloperoxidase-Mangel	244
8.2.4	Chediak-Higashi-Syndrom	248
8.2.5	Chronische Granulomatose	252
9.	NATIONALE HÄUFIGKEITEN PRIMÄRER IMMUNDEFEKTE	263
10.	DISKUSSION	269
11.	ZUSAMMENFASSUNG	272
12.	ÜBERSICHTSTABELLE ÜBER ALLE IM TEXT BESCHRIEBENEN IMMUNDEFEKTE	279
13.	LITERATURVERZEICHNIS	307

Abkürzungen

AD	= autosomal-dominant
ADA	= Adenosin Deaminase
AE	= Acrodermatitis enteropathica
Ag	= Antigen
Ak	= Antikörper
AR	= autosomal rezessiv
AT	= Ataxia Teleangiectasia
BLS	= "Bare Lymphocyte Syndrome"
BS	= Bloom Syndrom
C	= Komplement
CGD	= Chronische Granulomatose
CH ₅₀	= 50% Hämolyse des Komplements
CHS	= Chediak Higashi Syndrom
GVHR	= "graft-versus-host reaction" (=Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion)
HANE	= hereditäres angioneurotisches Ödem
HLA-Ag	= Histokompatibilitätsantigen
ID	= Immundefekt
Ig	= Immunglobulin
IS	= Immunsystem
KM	= Knochenmark
K _m	= Michaeliskonstante
LE	= Lupus erythematoses
MG	= Molekulargewicht
MLR	= "mixed lymphocyte culture" (=gemischte Lymphocytenkultur)
NBT-Test	= Nitroblau-Tetrazolium-Reduktions-Test
NK	= natürliche Killerzellen

P	= Properdin
PGE	= Prostaglandin E
PHA	= Phytohämagglutinin
PNP	= Purin Nucleosid Phosphorylase
PWM	= Pokeweed Mitogen
RIA	= Radioimmunoassay
SCA-Rate	= Schwester Chromatid Austausch Rate
SCID	= Schwerer kombinierter Immundefekt
SLE	= Systemischer Lupus erythematoses
SSW	= Schwangerschaftswoche
WAS	= Wiskott-Aldrich-Syndrom
XP	= Xeroderma pigmentosum

1. EINLEITUNG

Die primären Immundefekte sind eine Gruppe seltener, genetisch determinierter oder kongenitaler Störungen, die als "Experimente der Natur" charakterisiert wurden. Durch sie erhielt man einen Großteil der gegenwärtigen Kenntnisse über die Komponenten und Funktionen des Immunsystems. Obwohl in den letzten 25 Jahren intensive Studien an Patienten und am Tiermodell vorgenommen wurden, fehlen bei vielen Krankheitsbildern exakte pathogenetische Kenntnisse. Damit fehlen teilweise auch die Voraussetzungen für eine kausale Therapie und für die Abgrenzung der Syndrome gegenüber anderen Krankheiten ähnlicher Symptomatik.

Ein zuverlässiger Heterozygotentest sowie eine pränatale Diagnostik, welche bei einem Teil der Syndrome schon möglich sind, sind neben der Konsequenz für den Betroffenen für eine weitere Abklärung der Ätiologie wichtig.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll es sein, gestützt auf die Literatur der letzten Jahre, einen Überblick über die im "Meeting Report" der WHO von 1983 (ROSEN et al 1983) aufgenommenen primären Immundefekte zu vermitteln. Der momentane Wissensstand bezüglich klinischer, immunologischer, genetischer, prognostischer und therapeutischer Kriterien der ver-



schiedenen Immundefekt-Syndrome soll beschrieben werden. Schwerpunkte der Arbeit sollen die Möglichkeiten der Diagnostik (d.h. sowohl pränatal als auch durch Heterozygotentests) sowie genetische Aspekte sein.

2. DAS IMMUNSYSTEM

Das Immunsystem hat die Aufgabe, fremde, d.h. im allgemeinen nicht körpereigene Substanzen zu eliminieren. Daneben ist es auch an der Beseitigung von körpereigenem Material (Tumorzellen, Zelldetritus) beteiligt.

Das Immunsystem besteht einerseits aus den zentralen Lymphorganen (Knochenmark, Thymus), dort reifen die immunologischen Stammzellen zu immunkompetenten Zellen heran, andererseits aus den peripheren Lymphorganen Milz und Lymphknoten.

Das beteiligte Zellsystem läßt sich in einen unspezifischen Teil, bestehend aus Monocyten und Makrophagen, und einen spezifischen Teil (B- und T-Lymphocytensystem) einteilen. Daneben gibt es als Zwischenstufe die K-Zellen und die "natural-killer-cells" (NK-Zellen), die teilweise allerdings auch als Vorstufe der T-Zellreihe betrachtet werden (PETER & PICHLER 1984). Als Hilffssystem zur Vermittlung der Antigen - Antikörper - Reaktionen dient das Komplementsystem, bestehend aus neun Faktoren.

Es soll nun kurz auf die einzelnen Systeme eingegangen werden:

B-Zellsystem:

Ca. 10% - 15% der Lymphocyten des peripheren Blutes sind B-Lymphocyten. Diese tragen an ihrer Oberfläche einerseits I a Antigene, andererseits Immunglobuline als Antigenrezeptoren

(bei ca. 75% der Zellen IgM). Nach einer antigenen Stimulation wandelt sich die Zelle in eine Plasmazelle um und bildet in hohem Maße die gleichen Antikörper wie das auf der Membran aktivierte Immunglobulin.

Ontogenese:

Ab der siebten Schwangerschaftswoche sind in der fetalen Leber prä-B-Zellen nachweisbar, diese enthalten zwar intracytoplasmatische μ -Ketten, aber keine Oberflächen-Immunglobuline. Ab der neunten Schwangerschaftswoche sind zunächst Zellen mit IgM, dann auch solche mit IgG an der Zelloberfläche vorhanden. In der zwölften Schwangerschaftswoche sind IgA und IgD nachweisbar, gleichzeitig erscheinen B-Lymphocyten in Blut und Milz. Ab der 15. Schwangerschaftswoche entspricht die B-Zellverteilung derjenigen im postnatalen Leben. Die Differenzierung der B-Lymphocyten zu Plasmazellen geschieht i.a. erst postpartal, da es dazu ja einer antigenen Stimulation bedarf (GATHINGS et al 1977; CHANDRA & MATSUMURA 1979).

T-Zellsystem:

Die wichtigste Funktion der T-Lymphocyten ist die direkte Cytotoxizität gegenüber Zielzellen. Daneben besitzen bestimmte Subpopulationen wichtige Kontrollfunktionen. So regulieren die T-Suppressor-Zellen die Intensität der Immunantwort, indem sie die Funktion und Aktivität von B- und T-Zellen inhibieren. Eine andere Subpopulation, die T-Helfer-Zellen sind für die Optimierung der immunologischen Antwort notwendig.

Ontogenese:

Ab der neunten Schwangerschaftswoche sind in der fetalen Leber lymphoide Stammzellen nachweisbar. Ab der 13. Schwangerschaftswoche sind T-Lymphocyten im Blut und in peripheren lymphatischen Organen zu finden (CHANDRA & MATSUMURA 1979). Während ihrer Differenzierung von Vorstufen zu reifen T-Zellen werden verschiedene Antigenstellen ausgebildet. Einer der am frühesten erscheinenden Rezeptoren ist OKT 9 für Transferrin (REINHÉZ & SCHLOSS-MANN 1981). Diese Differenzierung vom unreifen ins reife Stadium unterscheidet sich im fetalen Leben nur geringfügig von der im postnatalen Zustand. Quantitativ überwiegen in der Fetalzeit allerdings die unreifen Vorstufen. Außerdem enthalten die fetalen Vorstufen nur in geringsten Mengen das Kernenzym Terminaldesoxynucleotidyl-Transferase im Gegensatz zu den postnatalen Vorstufen (JANOSSY et al 1981). Sowohl für die Fetalzeit, wie auch für das postantale Leben gilt, daß lediglich reife T-Zellen ins Blut gelangen (LINCH et al 1982 a).

K-Zellsystem (killer-cells):

Es ist momentan noch unklar, ob die Killer-Zelle ihrer Herkunft und Funktion nach ein Lymphocyt, ein Monocyt oder eine eigenständige Zellpopulation darstellt. Die K-Zellen sind für die Antikörper-abhängige Cytotoxizität zuständig, d.h. für die Eliminierung von Antikörper-bedeckten Zielzellen.

NK-Zellsystem (natural-killer-cells):

Das NK-System ist eine lymphoide Zellpopulation, welche in vitro zur Lyse bestimmter Tumorzellen fähig ist. In vivo ist eine ihrer Funktionen die Tumorstwachstumskontrolle.

Monocyten/Makrophagen:

Diese Zellen sind zuständig für die unspezifische Phagocytose nicht körpereigener oder Bruchstücke körpereigener Substanzen. Daneben können durch Phagocytose bestimmte Antigene konzentriert werden und so zur Stimulation des B-Zellsystems führen.

Ontogenese:

Zu Beginn des 2. Trimenons sind lediglich 5% der Leukocyten Granulocyten (beim Erwachsenen ca. 55 %), auch Monocyten sind nur in geringen Mengen nachweisbar. Dagegen besteht eine sehr hohe Anzahl myeloider Vorstufen. Diese Verhältnisse lassen sich mit der fehlenden antigenen Stimulation erklären (LINCH et al 1982 b).

Komplementsystem:

Das Komplementsystem besteht aus neun im Serum enthaltenen Faktoren, die durch die Reaktion zwischen Antikörper und Antigenen aktiviert zu einer irreversiblen Schädigung der Zellmembran führen.

Ontogenese:

Die meisten Komponenten sind bereits im ersten Trimenon nachweisbar, allerdings besteht ein quantitativer Unterschied zum postpartalen Leben. Die Erwachsenen Spiegel der einzelnen Faktoren werden erst im Laufe der ersten Lebensjahre erreicht (DAVIS et al 1979).

Abschließend läßt sich sagen, daß das Immunsystem ab der Mitte des zweiten Trimeonons weitgehend intakt und somit einer pränatalen Diagnose zugänglich ist (LINCH & LEVINSKY 1983).

3. PRÄNATALE DIAGNOSTIK PRIMÄRER IMMUNDEFEKTE

Im folgenden Abschnitt wird auf die einzelnen Verfahren der pränatalen Diagnostik eingegangen, wobei die Methoden kurz vorgestellt werden und ihre jeweilige Bedeutung für die primären Immundefekte dargestellt wird.

- Ultraschall
- Amniozentese
- Fetoskopie
- Chorionzottenbiopsie
- DNA-Analyse

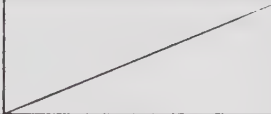
Tab.: 1 INDIKATION FÜR DIE PRÄNATALE DIAGNOSTIK
AUS AMNIOZELLKULTUREN, CHORIONZOTTEN,
ULTRASCHALL UND FETOSKOPIE

Art der Untersuchung	möglicher Zeitpunkt	Art der pränat. Diagnostik	genetisches Risiko für einen betroffenen Feten
1. ZYTOGENETISCHE ANALYSEN			
-erhöhtes mütterl. Alter	1.) } Tri- 2.) } menon 3.) }	CVS AC AC	Mütter 35-36 J.: 1 von 213 37-39 J.: 1 von 148 ≥ 40 J.: 1 von 52 } x x für Trisomie 21
-Translokation bei einem Elternteil	1.) } Tri- 2.) } menon 3.) }	CVS AC AC	1 von 4-10
-Geschlechtsgekoppelte Erb- leiden ohne Möglichkeit der DNA-Analyse (Geschlechtsbe- stimmung)	1.) } Tri- 2.) } menon 3.) }	CVS AC AC	wenn Mutter Konduk- torin: 50 % der Söhne erkrankt, d.h. 1 von 2 ♂
-Marker X- Chromosom	1.) } Tri- 2.) } menon 3.) }	CVS AC AC	
-Chromosomale Bruchsyndrome wie FA, AT, XP, Bloom Syndrom Di George Syndr.	1.) } Tri- 2.) } menon 3.) }	CVS AC AC	1 von 2 bei heterozy- goten Eltern

In der Tab. verwendete Abkürzungen:

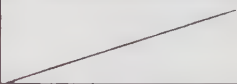
AC = Amniozentese, CVS = Chorionbiopsie, FC = Fetoskopie,
U = Ultraschall, / = keine Angaben in der Literatur

Tab. 1 Fortsetzung

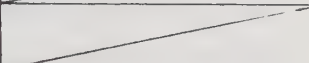
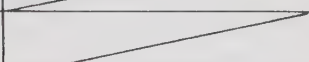
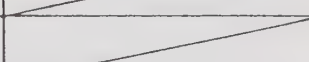
Art der Untersuchung	möglicher Zeitpunkt	Art der pränat. Diagnostik	genetisches Risiko für einen betroffenen Feten
2. BIOCHEM. ANALYSEN			
-Stoffwechsel-leiden	1.) 2.) } Trimenon 3.)	CVS AC, FC AC, FC	1 von 2 bei heterozygoten Eltern
3. DNA - ANALYSEN			
-Erbleiden mit bekannten Deletionen oder Punktmutationen, die direkt nachgewiesen werden können (z.B. α -Thalassämie, Sichelzellanämie)	1.) 2.) } Trimenon 3.)	CVS AC AC	
-Mutationen, die über Kopplungsanalysen verfolgt werden können	1.) 2.) } Trimenon 3.)	CVS AC AC	
4. AFP UND AChE BE-STIMMUNG x)	2.) 3.) } Trimenon	AC AC	empirisches Wiederholungsrisiko $\approx$ 5% bei 1 betroff. Kind
-Neuralrohrdefekte	2.) 3.) } Trimenon	AC, FC, AC, U, FC	
-sonstige Erkrankungen (z.B. finnische Nephrose mit erhöhtem AFP-Wert)	2.) 3.) } Trimenon	AC, FC AC, FC	

x) ein AFP-Screening im mütterlichen Serum ist möglich
 AFP = Alpha-Fetoprotein
 AChE = Acetylcholinesterase

Tab. 1 Fortsetzung

Art der Untersuchung	möglicher Zeitpunkt	Art der pränat. Diagnostik	genetisches Risiko für einen betroffenen Feten
5. BLUTENTNAHMEN			
-Hämoglobino- pathien (bei denen DNA- Untersuchungen nicht durchführ- bar sind)	2. } Trimenon 3. }	FC FC	
-Infektionen (Nachweis spez. IgM)	2. } Trimenon 3. }	FC FC	
-Chediak-Higashi Syndrom	2. } Trimenon 3. }	FC FC	1 von 2 bei hetero- zygoten Eltern
-Wiskott-Aldrich Syndrom	2. } Trimenon 3. }	FC FC	1 von 2 ♂, wenn Mutter Konduktorin 4(M) : 1 000 000
Chronische Granulomatose	2. } Trimenon 3. }	FC FC	1 von 2 bei heterozygo- ten Eltern; 1 von 2 ♂, wenn Mutter Konduktor- in (1 : 1 000 000 - 1 : 100 000)
Kongenitale Neutropenie	2. } Trimenon 3. }	FC FC	
ID wie -SCID -PNP - C ₃ -Mangel - GP 110/180 Membrandefekt	2. } Trimenon 3. }	FC FC	siehe Tabelle am Ende
6. HAUTBIOPSIEN			
-Epidermolysis	2. } Trimenon 3. }	FC FC	verschiedene Erbgänge (AR, AD, X-chrom.)
-Ektodermale Dysplasie	2. } Trimenon 3. }	FC FC	
-Ichthyose	2. } Trimenon 3. }	FC FC	(verschiedene Erbgänge AR, AD, X-chrom.)

Tab. 1 Fortsetzung

Art der Untersuchung	möglicher Zeitpunkt	Art der pränat. Diagnostik	genetisches Risiko für einen betroffenen Feten
-Incontinentia pigmenti	2. } Trimenon 3. }	FC FC	
-Oculocutaner Albinismus	2. } Trimenon 3. }	FC FC	
-Sjörgen Larsson Syndrom	2. } Trimenon 3. }	FC FC	1 von 2 bei heterozygoten Eltern
7. LEBERBIOPSIEN			
-OTC-Defizienz ^{x)}	2. } Trimenon 3. }	FC FC	
-CPS 1-Defizienz ^{x)}	2. } Trimenon 3. }	FC FC	
-nicht ketotische Hyperglyzinämie	2. } Trimenon 3. }	FC FC	
-G-6-P-ase Defizienz	2. } Trimenon 3. }	FC FC	
8. DIAGNOSTIK MORHOLOGISCH FASSBARER MISSBILDUNGEN	2. } Trimenon 3. }	U,FC U,FC	

x) OTC = Ornithin Transcarbamylase

CPS = Carbamylphosphat synthetase

ULTRASCHALL

Der Ultraschall ist nicht nur das einzige nicht invasive Verfahren der pränatalen Diagnostik, sondern auch Voraussetzung für alle invasiven Verfahren (Amniozentese, Fetoskopie und Chorionzottenbiopsie). Diese Untersuchungsmethoden können zwar auch blind oder unter anderer Kontrolle durchgeführt werden, aber selbst dann sollte zumindest im Vorfeld eine Ultraschalluntersuchung durchgeführt worden sein (ELIAS 1983). Damit soll geprüft werden, ob der Fetus lebt, sollen Mehrfachschwangerschaften diagnostiziert, das Gestationsalter genau festgelegt und außerdem die Plazenta lokalisiert werden. Ebenso eignet sich dieses Verfahren zur Fetenüberwachung nach invasiver Diagnostik.

Durch die rasende Entwicklung der Ultraschalltechnik können nunmehr viele angeborenen Störungen nicht invasiv diagnostiziert werden (WHO-Bericht 1984, ELIAS 1983, CAMPBELL & PEARCE 1983). Entweder kann der Defekt selbst gesehen, Disproportionen aufgezeigt oder die Auswirkungen des Defektes auf bestimmte Organe nachgewiesen werden (SMITH et al 1984). Die mit dem Ultraschall durchgeführten Abmessungen (unter diesen wiederum v.a. der biparietale Durchmesser) haben eine enorme Aussagekraft (CAMPBELL & PEARCE 1983), ebenso wie die per Ultraschall feststellbare Fruchtwassermenge (HANSMANN & HACKELOER 1984).

Das Hauptrisiko des Ultraschalls ist die Fehldiagnose (WHO-Bericht 1984). In einer von Campbell & Pearce (1983) veröffentlichten Studie stehen in einer 1737 Patientinnen umfassenden Hochrisikogruppe 244 richtigen Diagnosen immerhin sechs falsch

positive und 17 falsch negative Resultate gegenüber. Wie mehrere Untersuchungen zeigen konnten, besteht keine Erhöhung der Häufigkeit kindlicher Malignome durch während der Schwangerschaft durchgeführte Ultraschalluntersuchungen (WILSON & WATERHOUSE 1984, CARTWRIGHT et al 1984).

Um die komplette pränatale Diagnostik zu betreiben, ist der Ultraschall sicherlich kein geeignetes Verfahren, dazu ist der Unsicherheitsfaktor trotz mancher guter Ergebnisse (CAMPBELL & PEARCE 1983) zu groß. Seine Hauptaufgabe liegt im Screening, im Herausfiltern der Risikogruppe, welche dann einer weiteren Diagnostik zugeführt werden kann. Das zweite Einsatzgebiet ist die Kontrolle invasiver Verfahren.

AMNIOZENTESE

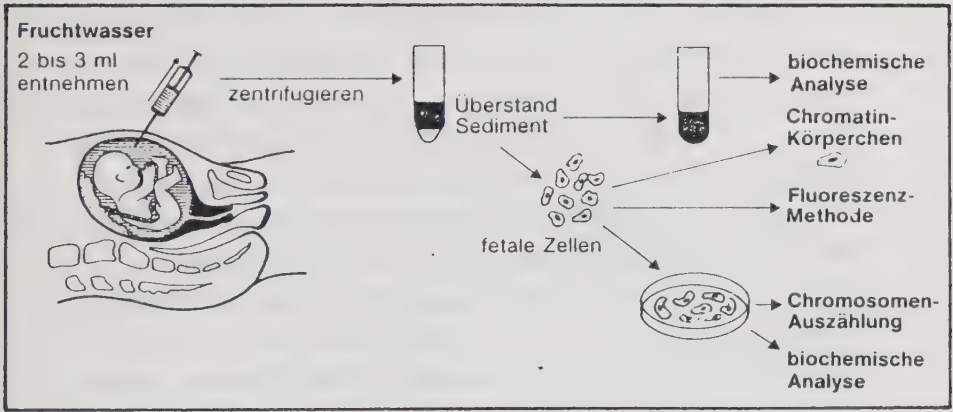
Die Amniozentese als Verfahren gibt es seit ca. 50 Jahren, seit gut zehn Jahren bildet sie den Eckpfeiler der pränatalen Diagnostik (Mc NAY & WHITFIELD 1984). 2 - 3 % der Schwangerschaften in England und Wales werden im 2. Trimenon durch Amniozentese untersucht (TURNBULL & MC KENZIE 1983). Als ihr Hauptnachteil gilt, daß sie nicht vor der 16. Schwangerschaftswoche angewendet werden kann (WHO-BERICHT 1984; TURNBULL & MC KENZIE 1983; McNAY & WHITFIELD 1984). SQUIRE et al (1982) geben die 15. Woche als Grenze an.

Die Karyotypisierung kann erst weitere 10 - 12 Tage später erfolgen, und die biochemische Analyse der Kulturzellen gar erst nach zwei Wochen. Vor der 14. Woche ist es schwierig, genügend Amnionflüssigkeit zu erhalten, vor der 16. Woche sind kaum genügend lebende Zellen in ihr enthalten, um eine Kultur anzulegen (WHO-Bericht 1984).

Die Amniozentese wird transabdominal unter Ultraschallkontrolle mit (TURNBULL & MC KENZIE 1983) oder ohne (McNAY & WHITFIELD 1984) Lokalanästhesie durchgeführt. Eine Nadelgröße von 19 Gauge sollte nicht überschritten werden, da sich nach einer kanadischen Studie (1977) die Abortrate mit steigender Nadeldicke erhöht. Gelingt es nicht, beim ersten Versuch genügend Flüssigkeit zu erhalten, raten TURNBULL & MC KENZIE (1983) zu nur einem weiteren Versuch in der gleichen Sitzung, da nach einer amerikanischen Studie (USA 1978) die Abortrate auch von der Anzahl der Versuche abhängt. Bei einem nochmaligen Fehlversuch wird eine weitere Punktion nach einer Woche vorgeschlagen. Nicht sensibilisierten Rh-negativen Patientinnen sollte prophylaktisch Anti-D-Immunglobulin gegeben werden.

Problematisch kann die Amniozentese bei einer vorgelagerten Plazenta werden. Da, um Blutungen vorzubeugen, das Durchstechen einer vorgelagerten Plazenta möglichst zu vermeiden ist, sollte durch Umlagern, Ändern der Blasenfüllung oder nötigenfalls durch Zuwarten ein sicherer Zugang gefunden werden. In 1 % der Fälle kommt es dennoch zu fetomaternalen Blutungen, wie vor und nach der Amniozentese durchgeführte Kleihauer-Test beweisen (McNAY & WHITFIELD 1984).

Abb.1: Schematische Darstellung der Amniozentese
(Anonymous 1984)



Während das Risiko für die Mutter vernachlässigbar gering ist und eine Amnionitis nur in einer Häufigkeit von 1:1000 auftritt ist das Risiko für den Feten, speziell des Abortes nur schwierig festzulegen (TURNBULL & MC KENZIE 1983). In den drei bisher durchgeführten Studien mit Kontrollgruppen (Canada 1977; USA 1978; UK 1978) ließ sich keine statistisch signifikant erhöhte Spontanabortrate feststellen. Sie wird mit 0,9% (Canada 1977), 2,8% (USA 1978) und 2,7% (UK 1978) angegeben. Gesichert (TURNBULL & MC KENZIE 1983; Mc NAY & WHITFIELD 1984; WHO-Bericht 1984; SIMONI et al 1982; SQUIRE et al 1984) scheint eine Abhängigkeit der Spontanabortrate von der Erfahrung des ausführenden Arztes. Auf den Einfluß der Nadelgröße und die Anzahl der Fehlversuche wurde bereits hingewiesen. Die Amniozentese scheint keinen Einfluß auf die perinatale Sterblichkeit zu haben (TURNBULL & MC KENZIE 1983). Allerdings gibt es nach Amniozentesen eine bisher noch ungeklärte Erhöhung schwerer Atemstörungen bei Neugeborenen, v.a. wenn sie zwischen der 34. und 37. Woche entbunden werden (UK 1978; USA 1978). Nach der UK-Studie (1978) sind auch Anomalien des Bindegewebes und Skelettbereichs nach Amniozentese geringfügig erhöht (2,2% gegenüber 1,1% in der Kontrollgruppe). Gelegentlich werden auch Erscheinungen beschrieben, die auf eine direkte Verletzung des Feten bei der Amniozentese zurückgeführt werden (SWIFT et al 1979; RICKWOOD 1977; LAMB 1975).

Als Indikation für die Amniozentese wird in gut einem Drittel der Fälle das Alter der Mutter angegeben. Daneben kommen vorausgegangene Kinder oder ein naher Verwandter mit einer Chromosomenaberration, Chromosomenaberration bei einem

Elternteil, Geschlechtsbestimmung bei x - chromosomal rezessiv vererbten Krankheiten, erhöhtes α - Fetoprotein im mütterlichen Serum und ähnliches als Indikation in Frage (SIMONI et al 1982; SQUIRE et al 1982; TURNBULL & MC KENZIE 1983; Mc NAY & WHITFIELD 1984).

Während das so gewonnene Fruchtwasser auf bestimmte Faktoren hin untersucht werden kann, können die darin enthaltenen Fibroblasten (teilweise erst nach Kultur) einerseits zu cytogenetischen Untersuchungen und andererseits zur Bestimmung der Enzymaktivitäten verwendet werden. Darauf soll im Folgenden kurz unter besonderer Berücksichtigung der primären Immundefekte eingegangen werden. (Mit den Fibroblasten kann auch DNA-Analyse betrieben werden, auf diese Methode wird in einem gesonderten Abschnitt eingegangen).

Untersuchung des Fruchtwassers

Am bekanntesten ist die Erhöhung von α -Fetoprotein und Acetylcholinesterase, die für einen Neuralrohrdefekt sprechen (McNAY & WHITFIELD 1984). Im Bereich der primären Immundefekte ist diese Methode wichtig zur pränatalen Diagnostik von

- SCID : Durch die Bestimmung von fetalem IgM und IgA im Fruchtwasser kann bei genügend hohem Titer ein SCID ausgeschlossen werden (CEDERQUIST 1982). Diesem widersprechen allerdings LINCH & LEVINSKY (1983), da es Fälle von SCID gibt, bei welchen die IgA- und IgM-Spiegel normal sind.
- Purin-Nucleosid-Phosphorylase Mangel:
Bei betroffenen Feten ist der Spiegel von Guanotin und Inosin im Fruchtwasser erhöht (LINCH & LEVINSKY 1983; WATSON et al 1982).

- Ataxia Teleangiectasia:

Für den durch cytogenetische Untersuchungen (s.dort) nachweisbaren DNA-Reparaturdefekt ist nach ROSEN et al (1984a) ein niedermolekulares Peptid verantwortlich, dessen Nachweis im Fruchtwasser zur Diagnose führt.

Cytogenetische Untersuchungen der fetalen Zellen

Diese können natürlich auch an durch Fetoskopie oder durch Chorionzottenbiopsie gewonnenen Zellen oder daraus hervorgegangenen Kulturen durchgeführt werden. Neben numerischen können auch strukturelle Chromosomenaberrationen wie Translokationen, Deletionen, Duplikationen, Inversionen, Ringbildungen und die Bildung von Isochromosomen aufgedeckt werden. Im Falle von noch nicht näher aufgeklärten x-chromosomal rezessiv vererbten Krankheiten kann bei Vorliegen eines männlichen Feten eine Interruptio durchgeführt werden. Außerdem können an diesen Zellkulturen Reparatur- bzw. Replikationsdefekte der DNA nachgewiesen werden (z.B. nach Einwirken ionisierender Strahlen).

Im Bereich der primären Immundefekte oder damit assoziierter Krankheiten ist diese Methode wichtig zur pränatalen Diagnostik von:

- Down Syndrom: Trisomie 21
- Fanconi Anämie: erhöhte Chromosomenbrüchigkeit spontan und Mitomycin-C-induziert (AUERBACH et al 1979; SHIPLEY et al 1984).
- Bloom Syndrom: erhöhte Chromosomenbrüchigkeit und erhöhte Schwesterchromatidaustauschrates (CHAGANTI et al 1974, SCHROEDER 1982).

- Ataxia Teleangiectasia: erhöhte Empfindlichkeit gegenüber ionisierenden Strahlen. Translokationen: 14q12 auf Chromosom 6/7/x; Ringformation Chromosom 14 (GIANELLI et al 1982; ROSEN et al 1984a); spontane Chromosomenbrüchigkeit erhöht und erhöhte Brüchigkeit nach Bleomycingabe (SCHWARTZ et al 1985).
- Di George Syndrom: Deletion Chromosom 22q11; teilweise komplette Deletion des langen Arms von Chromosom 22 (GREENBERG et al 1984; De la CHAPELLE et al 1981; KELLEY 1982). Es gibt allerdings auch Formen des Syndroms, die mit keiner Chromosomenanomalie einhergehen.

Bestimmung der Enzymaktivität der durch Amnion-zentese gewonnen Zellen.

Im Bereich der primären Immundefekte ist dies aussagefähig bei:

- Purin-Nucleosid-Phosphorylase-Mangel: Messung der Enzymaktivität (LINCH & LEVINSKY 1983; SIMMONDS et al 1983).
- Chronische Granulomatose: Laut FIKRIG et al (1980) kann der zur Diagnose führende Nitroblau-Tetrazolium-Reduktionstest auch an Amnionzentese-Kulturzellen durchgeführt werden. Diesem wird aber von SEGER & STEINMANN (1981) und BORREGAARD et al (1982) entschieden widersprochen und dies durch Untersuchungen belegt.

Die Amnionzentese ist heute noch die wichtigste Methode der pränatalen Diagnostik, da bei relativ geringem Risiko sichere Ergebnisse erreicht werden. Ihr Hauptnachteil besteht in der späten Durchführbarkeit, in diesem Punkt ist sie der Chorionzottenbiopsie eindeutig unterlegen.

FETOSKOPIE

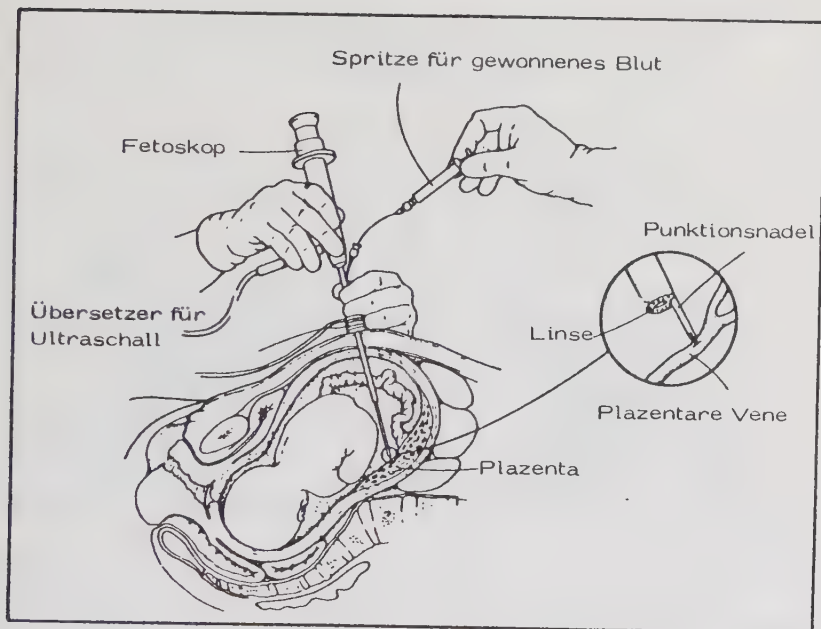
Die Fetoskopie war zunächst als ein Verfahren zum direkten Betrachten des Feten entwickelt worden. SCRIMGEOUR (1973) führte es 1973 in die klinische Praxis ein. In den letzten zehn Jahren wurde dieses Verfahren über 4000 mal zur Diagnostik eingesetzt (NICOLAIDES et al 1984). Darüber hinaus wurde es therapeutisch bei Rhesus-Isoimmunisierung, bei Hypoalbuminämie und bei selektiven Fetociden bei Zwillingsschwangerschaften angewendet (NICOLAIDES et al 1984; RODECK & WASS 1981).

Wie auch die Amniozentese kann die Fetoskopie erst relativ spät eingesetzt werden. Vor der 15. Schwangerschaftswoche ist der Uterus zu klein und zuwenig Amnionflüssigkeit vorhanden. Zur reinen Inspektion wird als Optimum die 15.-17. Woche angegeben, da zu dieser Zeit der Fetus klein und die Amnionflüssigkeit klar ist. Die Abnahme fetalen Blutes kann erst ab der 18. Woche geschehen. Ab der 20. Woche wird die Fetoskopie schwierig, da sich die Amnionflüssigkeit zunehmend trübt. Zu therapeutischen Zwecken wird die Fetoskopie aber teilweise bis zur 32. Woche durchgeführt (NICOLAIDES et al 1984).

Die Fetoskopie wird unter Ultraschallkontrolle und unter Lokalanästhesie durchgeführt. Außerdem empfiehlt sich die Gabe von Diazepam zur Sedierung; dadurch werden auch die kindlichen Bewegungen eingeschränkt (RODECK & NICOLAIDES 1983; ELIAS 1983). Im Falle einer nicht sensibilisierten Rh-negativen Mutter wird die Gabe von Anti-D-Globulinen empfohlen.

An Komplikationen ist aufzuführen, daß durch eine Plazenta anterior der Zugang erschwert sein kann. Ferner ist bei einer Blutentnahme aus der Chorionplatte die Gefahr der Verunreinigung durch mütterliches Blut wesentlich erhöht; dies kann allerdings durch die sofortige Analyse in einem Coulter-Channelyzer geprüft werden (RODECK & NICOLAIDES 1983), welcher die größeren fetalen von den kleineren mütterlichen Erythrocyten unterscheiden kann.

Abb.2: Fetoskopie zur Blutgewinnung aus einem placentaren Gefäß (aus: Alter 1979)

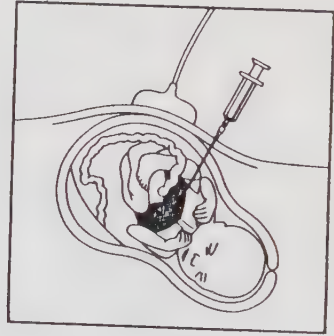
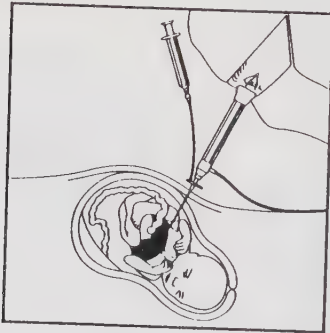


Fetoskopie:

Abb.3.: Darstellung der von Rodeck et al entwickelten Methode zur Entnahme fetalen Lebergewebes

Abb.4.: Darstellung der von Holzgreve und Golbus entwickelten Ultraschallkontrollierten Methode zur Entnahme fetalen Lebergewebes

(aus: Holzgreve et al 1985)



Zu den Risiken der Methode zählt v.a. eine erhöhte Spontanabortrate, wobei die Zahlen stark schwanken. ELIAS (1983) gibt 6 - 7 % an, MAHONEY & HOBBS (1977) in erfahrenen Händen 5%, RODECK & NICOLAIDES (1983) 2%. Letztere Angabe liegt also etwa im Bereich der Amniozentese, die anderen doch deutlich darüber. Nachblutungen aus der Entnahmestelle an den Nabelgefäßen (bei fetaler Blutabnahme) kommen praktisch nicht vor (RODECK & NICOLAIDES 1983). Über Infektionen, Verletzungen mütterlicher Eingeweide, Verletzung des Feten bzw. Plazentalösungen, die zwar als Komplikationen angegeben werden (ELIAS 1983) liegen kaum Zahlen vor. Die Sicherheit der Methode scheint hoch; RODECK & NICOLAIDES (1983) berichten von nur 0,5% erfolglos durchgeführten Fetoskopen. Ein diagnostischer Irrtum kam nur einmal unter 618 Untersuchungen vor.

Wegen der stark verbesserten Ultraschalltechnik stellt die Inspektion nur selten die alleinige Indikation zur Fetoskopie dar. Lediglich zur Abklärung unklarer Ultraschallbefunde und zur Aufdeckung diskreter Strukturanomalien wird sie noch unter diesem Gesichtspunkt eingesetzt (NICOLAIDES et al 1984).

Weitere, eher seltene Indikationen zur Fetoskopie sind die Entnahme einer Hautbiopsie (Verdacht auf Epidermolysis bullosa letalis, Epidermolysis bullosa dystrophica, epidermolytische Hyperkeratose, Harlequin-Ichthyosis, Albinismus, Sjögren-Larssen Syndrom) oder Leberbiopsie (Verdacht auf Ornithin - Carbamyltransferase - Mangel oder Phenylketonurie) (NICOLAIDES et al 1984).

Hauptsächlich, nach NICOLAIDES et al (1984) in 85% der Fälle, wird die Fetoskopie heute zur Abnahme von fetalem Blut unternommen. Als Entnahmestelle sind am besten die Nabelgefäße unmittelbar vor ihrer placentaren Insertion geeignet (RODECK & CAMPBELL 1979). Als Indikation für die Fetoskopie mit Blutentnahme gelten neben dem Nachweis bzw. Ausschluß primärer Immundefekte (s.u.) Verdacht auf Hämoglobinopathien (Alternative: DNA-Analyse), Coagulopathien, Stoffwechselstörungen, fetale Infektionen und Muskeldystrophie Typ Duchenne. Daneben können die Blutzellen auch cytogenetisch verwertet werden (s. bei Amniozentese), bzw. durch DNA-Analyse (s.dort) untersucht werden.

Für die primären Immundefekte ist die Untersuchung des fetalen Blutes die wichtigste Stütze der pränatalen Diagnostik. Bei folgenden Krankheitsbildern aus diesem Formenkreis ist sie relevant:

- SCID: Durch monoklonale Antikörper können Lymphocytensubpopulationen dargestellt werden, wobei es charakteristische Unterschiede zwischen von SCID betroffenen und gesunden Feten gibt (LEVINSKY et al 1982; DURANDY et al 1982; LINCH et al 1984). Handelt es sich um ein mit Adenosin-Deaminase-Mangel verbundenes SCID-Syndrom, so ist die Diagnose außer durch die Blutuntersuchung meist auch schon durch Ultraschalluntersuchung oder Fetoskopie zu stellen (LINCH & LEVINSKY 1983). Es gibt allerdings zwei Formen von SCID, die sich einer pränatalen Diagnose entziehen. Zum einen kann bei phänotypisch völlig normalen Lymphocyten die Funktion gestört sein, zum anderen kann die Thymusinvolution (mit folgendem T-Zell-Mangel) erst nach dem zweiten

Schwangerschaftstrimenon erfolgen (LINCH et al 1984); ein Hinweis auf letzteres kann allerdings ein diskreter Adenosin-Deaminase-Mangel sein (COHEN et al 1978).

- Purin-Nucleosid-Phosphorylase-Mangel: Die verminderte Enzymaktivität kann bei betroffenen Feten in den Erythrocyten nachgewiesen werden (SIMMONDS et al 1983).
- Chronische Granulomatose: Die Phagocyten betroffener Feten sind nicht in der Lage, Nitroblau-Tetrazolium im Rahmen eines von NEWBURGER et al (1979) entwickelten Tests zu reduzieren (BORREGAARD et al 1982; FIKRIG et al 1980; SEGER & STEINMANN 1981). Daneben werden von PHAM HUU et al (1985) noch zwei andere Methoden angegeben, um Phagocyten diesbezüglich zu untersuchen. Einerseits die Chemolumineszenz nach Aktivierung mit Zymosan oder Phorbol-Myristat-Acetat, andererseits die Produktion an Superoxidanionen (O_2^-). Die Kombination dieser drei Methoden erlaubt nach PHAM HUU et al (1985) die sicherste Aussage bezüglich der pränatalen Diagnose.
- angeborener C_3 -Mangel: Nach der 15. Schwangerschaftswoche ist der C_3 -Spiegel im fetalen Serum immunoelektrophoretisch bestimmbar (LINCH & LEVINSKY 1983).
- Chediak-Higashi-Syndrom: Die neutrophilen Granulocyten betroffener Patienten enthalten pathognomische "large-coalesced" Granula. Es sollte möglich sein, diese Granula auch in fetalen Leukocyten nachzuweisen (LINCH & LEVINSKY 1983).

- Wiskott-Aldrich-Syndrom: Da dieses Syndrom mit einer Abnormalität der Oberflächenglykoproteine der Lymphocyten einhergeht, sollte es möglich sein, durch spezifische Antikörper bereits fetale Leukocyten auf diese Abnormalität hin zu untersuchen und gegebenenfalls die Diagnose zu stellen (LINCH & LEVINSKY 1983).
- x-chromosomale Neutrophilen-Dysfunktion mit GP 110-Mangel: Theoretisch ist der Mangel von GP 110 bereits an fetalen Leukocyten durch Antikörper nachweisbar (LINCH & LEVINSKY 1983).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Fetoskopie, obwohl sie nicht ganz ungefährlich scheint, momentan aus der pränatalen Diagnostik nicht wegzudenken ist. Ihre Wichtigkeit liegt in der Tatsache begründet, daß eine Anzahl ererbter Krankheiten nur aus dem Blut, bzw. Leber- oder Hautbiopsien zu diagnostizieren ist, nicht aber aus durch Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie gewonnenen Zellkulturen. Sollte die DNA-Analyse weitere Fortschritte machen und die meisten der bisher aus dem Blut diagnostizierten Krankheiten auch über diese Methode zu bestimmen sein, wird die Fetoskopie immer weiter in den Hintergrund geraten, da die DNA-Analyse aufgrund von Chorionzottenbiopsie-Zellkulturen nicht nur sicherer für den Feten erscheint, sondern auch wesentlich früher einsetzbar ist.

CHORIONZOTTENBIOPSIE

Eine relativ neue Möglichkeit der pränatalen Diagnostik stellt die Chorionzottenbiopsie dar. Obwohl Versuche mit der Methode bis in das Jahr 1968 (HAHNEMANN & MOHR 1969) zurückreichen, ist dieses Verfahren mit Ausnahme von ANSHAN (1975) eigentlich erst seit 1982 in der diagnostischen Anwendung (KAZY et al 1982; OLD et al 1982; WARD et al 1983; BRAMBATI & SIMONI 1983; GUSTAVII 1983; PERGAMENT et al 1983; JACKSON & WAPNER 1984; SIMONI et al 1984, WALDENMAIER 1984).

Die Vorteile gegenüber anderen Methoden liegen v.a. in der früheren Durchführbarkeit und der schnelleren Auswertung. Durchführbar ist die Chorionzottenbiopsie von der 6. bis zur 12. Schwangerschaftswoche (SIMONI et al 1983; KAZY et al 1982). Als Optimum gilt die 7. - 9. Woche. Andere Autoren geben allerdings spätere und kürzere Zeitspannen an (8. bis 11. Woche bzw. 9. - 10. Woche) (LOEFFLER 1984; ELLES et al 1983; MODELL 1985). Vor der 6. Woche wird die Schwangerschaft selten festgestellt, zudem ist die Spontanabortrate sehr hoch. Nach der 12. Woche wird die Gefahr der Beschädigung der Amnionhöhle relativ hoch, da die Häute sehr dünn werden (WHO-Bericht 1984) und sich außerdem nach diesem Zeitpunkt die Cytotrophoblastzellen zurückbilden und die Umwandlung des Chorion frondosum in die Plazenta erfolgt (ZAHN & WALDENMAIER 1984). Zu diesem Zeitgewinn durch die frühere Durchführbarkeit kommt eine schnellere Auswertung. Einerseits kann innerhalb von Stunden eine direkte Karyotypisierung erfolgen, andererseits ist teilweise auch die direkte biochemische Diagnose, also ohne vorausgegangene Gewebekultur möglich (SIMONI et al 1983). Der andere Teil des durch Chorionzottenbiopsie gewonnenen Materials wird

zur Zellkultur verwendet, wobei die Kulturzeit je nach Autor und verwendetem Material zwischen 4 und 16 Tagen dauert (KAZY et al 1982; SIMONI et al 1983; SIMONI et al 1984). Die so erhaltenen Zellen können cytogenetisch untersucht und auf die Anwesenheit bestimmter Enzyme getestet werden (s. Amniozentese); bei Mangelaktivität können Rückschlüsse auf die jeweils damit assoziierte Krankheit gezogen werden. Daneben kann DNA-mapping betrieben werden (s. dort).

So liegt im allgemeinen vor Ablauf des ersten Trimenons ein endgültiges Ergebnis vor. Die Vorteile eines wenn notwendig frühen Abbruchs liegen auf der Hand: neben einer medizinisch einfacheren Durchführung ist auch die psychische Belastung für die Patientin wesentlich geringer. Anzumerken ist, daß mit der Chorionzottenbiopsie weder das α - Fetoprotein noch die Acetylcholinesterase zum Ausschluß eines Neuralrohrdefektes bestimmt werden kann (WALDENMAIER 1984; MODELL 1985). Zur Vorsicht wird übereinstimmend bei Zwillingsschwangerschaften und möglicher Rh-Inkompatibilität geraten. Allerdings berichten SIMONI et al (1984) über zwei bei Zwillingsschwangerschaften erfolgreich durchgeführten Chorionzottenbiopsien.

Zur Technik der Chorionzottenbiopsie ist zu sagen, daß das Material entweder mit einer Biopsiezange (KAZY et al 1982; GUSTAVII 1983) oder durch ein Saugverfahren (WALDEMAIER 1984; ELLES et al 1983; RODECK et al 1983; OLD et al 1982) gewonnen wird. Einige Arbeitsgruppen (NIAZI et al 1981; SIMONI et al 1983; LOEFFLER 1984) haben beide Verfahren erprobt, sich dann aber letztendlich für das Saugverfahren entschieden. Die Chorionzottenbiopsie wird transcervikal entweder blind, unter Sichtkontrolle (Endoskop) oder Ultraschall-

kontrolle durchgeführt. Vergleichende Untersuchungen von SIMONI et al (1983) haben ergeben, daß die Ultraschallkontrolle den anderen Verfahren bei weitem überlegen ist, diesem kommt eine in letzter Zeit enorm verbesserte Ultraschalldiagnostik entgegen. Als Erfolgsmaß gilt, in welchem Prozentsatz für die Diagnostik geeignetes Zellmaterial gewonnen werden kann. Dieser Prozentsatz wird beim Saugverfahren unter Ultraschallkontrolle mit 90 - 96 % angegeben (MURKEN 1984; SIMONI et al 1983; WARD et al 1983; RODECK et al 1983), teilweise bis zu 100% (KAZY et al 1982; ANSHAN 1975; GOSDEN et al 1982). Erwähnenswert scheint noch die Methode von GUSTAVII (1983), der zur besseren Darstellung den Uterus mit ca. 150 ml Kochsalzlösung dehnt und dann unter Endoskopiekontrolle das Material mit einer Biopsiezange entnimmt (Erfolgsrate bei 33 Patientinnen: 100%).

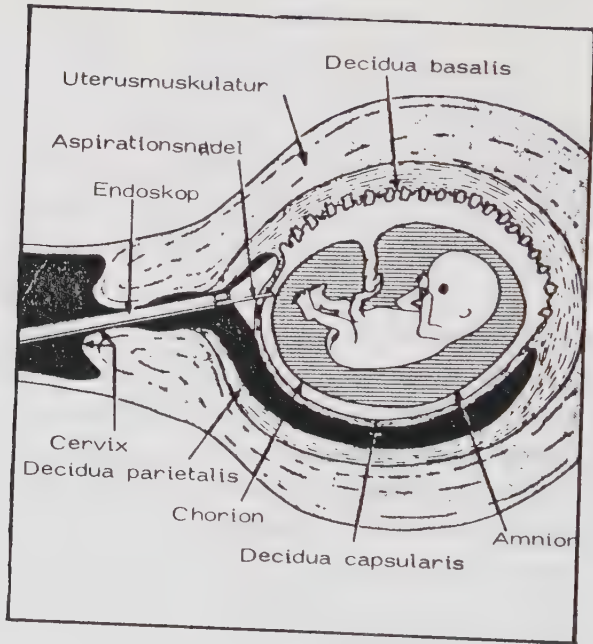
Zur Problematik ist anzugeben, daß die Erfolgsrate unter der der Amniozentese liegt (MURKEN 1984). Bei der Kultur kann eine Verunreinigung durch mütterliche Zellen problematisch werden, welche die fetalen Zellen überwuchern. Dieses Phänomen kann allerdings durch sorgfältiges Aussortieren von nicht-fetalem Gewebe unter dem Inversionsmikroskop vermieden werden (SIMONI et al 1983; NIAZI et al 1981; ELLES et al 1983). Bei der direkten Chromosomenanalyse ist dies kein Problem, da sich lediglich Langhans-Zellen des Cytotrophoblasten in der zu beobachtenden Metaphase befinden. (WATANABE et al 1978). Ein weiteres Problem ist, daß vereinzelt (RIDLER & GREWAL 1984, WATANABE et al 1978) Zellmosaik beobachtet wurden, für welche eine Erklärung noch aussteht.

Eine direkte Verletzung des Feten, wie bei der Amniozentese gelegentlich beobachtet (SWIFT et al 1979; RICKWORD 1977; LAMB 1975), entfällt, da die Biopsie ja außerhalb der Amnionhöhle entnommen wird. Über eine Beschädigung der Amnionhöhle (mit zunehmendem Gestationsalter steigt die Gefahr) liegen nur wenige Zahlen vor (LOEFFLER 1984); sie führt wohl im allgemeinen auch zum Spontanabort. Blutungen kommen gelegentlich vor (KAZY et al 1982), wobei ein Teil der Patienten Träger des Hämophilie-A-Gens war. Über Infektionen, die zwar gelegentlich als Risiko angegeben werden, liegen keine Zahlen vor. Die Zahlen über die Spontanabortrate variieren stark, HOBBS (1984) gibt 12% an, JACKSON & WAPNER (1984) unter 2 %. Die Raten bei anderen größeren Untersuchungen häufen sich um 4 - 8 % (SIMONI et al 1983; GUSTAVII 1983; MURKEN 1984; WALDENMAIER 1984). So wird auch im WHO-Bericht (Serono-Meeting) nach Auswertung von über 3000 diagnostischen Fällen an 43 Zentren eine Abortrate von 4,1% angegeben. Anzumerken bleibt, daß die Spontanabortrate der Chorionzottenbiopsie nicht direkt mit der der Amniozentese verglichen werden kann, da letztere zu einem wesentlich späteren Zeitpunkt erfolgt und die Rate natürlich vorkommender Spontanaborte dann geringer ist. Nach einer Untersuchung von CHRISTIAENS & STOUTENBEEK (1984) liegt die Spontanabortrate bei intakten Schwangerschaften zu diesem Zeitpunkt etwa bei 3,3%. Erwähnenswert ist die Beobachtung von SIMONI et al (1984), daß zwei von vier Spontanaborten bei Patientinnen auftraten, bei welchen es trotz vier Versuchen nicht gelungen war, Biopsiematerial zu gewinnen. Es liegt also nahe, daß durch behutsames Vorgehen, indirekt also durch größere Erfahrung, die Spontanabortrate erniedrigt wird. Dies wird auch durch den WHO-Bericht (Serono-Meeting) bestätigt.

Die Indikation für die Chorionzottenbiopsie liegt ähnlich wie für die Amniozentese (Alter der Mutter über 35 Jahre; vorausgegangene Schwangerschaft mit Chromosomenaberration; Chromosomenaberration bei den Eltern; x-chromosomal rezessiv vererbte Krankheiten; metabolische Störungen). Neben veränderten Karyotypen wurde bei folgenden Krankheiten die Diagnose bereits durch Chorionzottenbiopsie gestellt: Tay-Sachs (PERGAMENT et al 1983); Muskeldystrophie Typ Duchenne (LILFORD et al 1983); Osteogenesis imperfecta; Lesh-Nyhan-Syndrom; Christmas Disease (LOEFFLER 1984); Thalassämie; Sichelzellanämie (GOSDEN et al 1982; WILLIAMSON et al 1981; OLD et al 1982).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Chorionzottenbiopsie eine ernste Alternative zur Amniozentese darstellt und sie dieser wohl den ersten Platz bei der pränatalen Diagnostik im Laufe der nächsten Jahre streitig machen wird. In punkto Erfolgsrate und Risiko scheint die Chorionzottenbiopsie der Amniozentese noch unterlegen, wobei dies aber mehr am technischen Know-How als an der Methode selbst zu liegen scheint. Es ist anzunehmen, daß sich mit steigender Erfahrung die Erfolgsrate 100% annähern wird und das Risiko in den Bereich der natürlichen Spontanabortraten rücken wird.

Abb. 5: Schematische Darstellung der Chorionbiopsie
(Biopsieentnahme erfolgt hier unter endoskopischer
Kontrolle) (aus: Rodeck et al 1983)



DNA-ANALYSE

Da die DNA-Analyse erst seit kurzer Zeit Eingang in die pränatale Diagnostik gefunden hat, soll sie hier kurz besprochen werden.

Ihr Vorteil ist, daß sie sich an allen Zellen fetaler Herkunft durchführen läßt und dies zu einem Zeitpunkt, an welchem die zu diagnostizierenden Krankheiten phänotypisch noch gar nicht in Erscheinung getreten sein müssen. Das momentane Handikap liegt darin begründet, daß bisher erst sehr wenigen Krankheiten eindeutige DNA-Befunde zugeordnet werden können.

Die Methode beruht im wesentlichen auf folgenden drei Schritten: Anwendung von Restriktionsenzymen, "Southern-blotting" und Hybridisierung. Auf diese Verfahren soll nun kurz eingegangen werden.

- Restriktionsenzyme: (detaillierte Darstellung bei MALCOLM 1981)

Diese Enzyme sind ein Teil des bakteriellen Abwehrmechanismus gegenüber viraler DNA. Sie erkennen und spalten eine spezifische Basensequenz auf der DNA. Diese Sequenzen sind zwischen vier und sieben Basenpaaren lang (HUMPHRIES & WILLIAMSON 1983). Durch dieses Aufschneiden entstehen aus den 6×10^9 Basenpaaren des menschlichen Genoms 10^6 - 10^7 Fragmente von einer Länge von 10^2 - 10^5 Basenpaaren (LITTLE 1980).

- "Southern-blotting": Darunter versteht man eine von SOUTHERN (1975) entwickelte Methode, welche die mit Hilfe der Restriktionsenzyme erhaltenen DNA-Fragmente der Hybridisierung zuführt. Die Doppelstrang-DNA-Fragmente werden durch Elektrophorese in Agarose-Gel

aufgrund ihrer verschiedenen Größe getrennt. Durch Einwirken von Alkali wird die DNA in Einzelstrangfragmente aufgespalten. Diese werden durch eine Salzlösung auf einen Nitrocellulose-Filter übertragen. Das Ergebnis ist ein perfektes Abbild der DNA von dem Agarose-Gel auf den Nitrocellulose-Filter, allerdings liegt die DNA jetzt einzelsträngig und fixiert vor. (Eine detaillierte Beschreibung der Technik und ihrer Probleme findet sich bei JEFFREYS & FLAVELL 1977)

- Hybridisierung: Die so aufgetrennten und fixierten DNA-Fragmente können nun mit Hilfe eines radioaktiv markierten Komplementärstranges sichtbar gemacht werden (BOTCHAN et al 1976; JEFFREYS & FLAVELL 1977).

Direkte Bestimmung:

Ist der genetische Defekt genau bekannt, kann die Veränderung an der DNA direkt nachgewiesen werden. Im Falle von Deletionen (am besten untersucht bei Thalassämien; LITTLE 1980) fehlt nach der Hybridisierung eine Bande oder sie ist verschoben. Bei Punktmutationen kann ein Nachweis nur erfolgen, wenn die Mutation innerhalb der Schnittsequenz eines Restriktionsenzym liegt und damit dieses Enzym nicht mehr wirken kann (am besten untersucht bei Hämoglobinopathien; LITTLE 1980; HUMPHRIES & WILLIAMSON 1983).

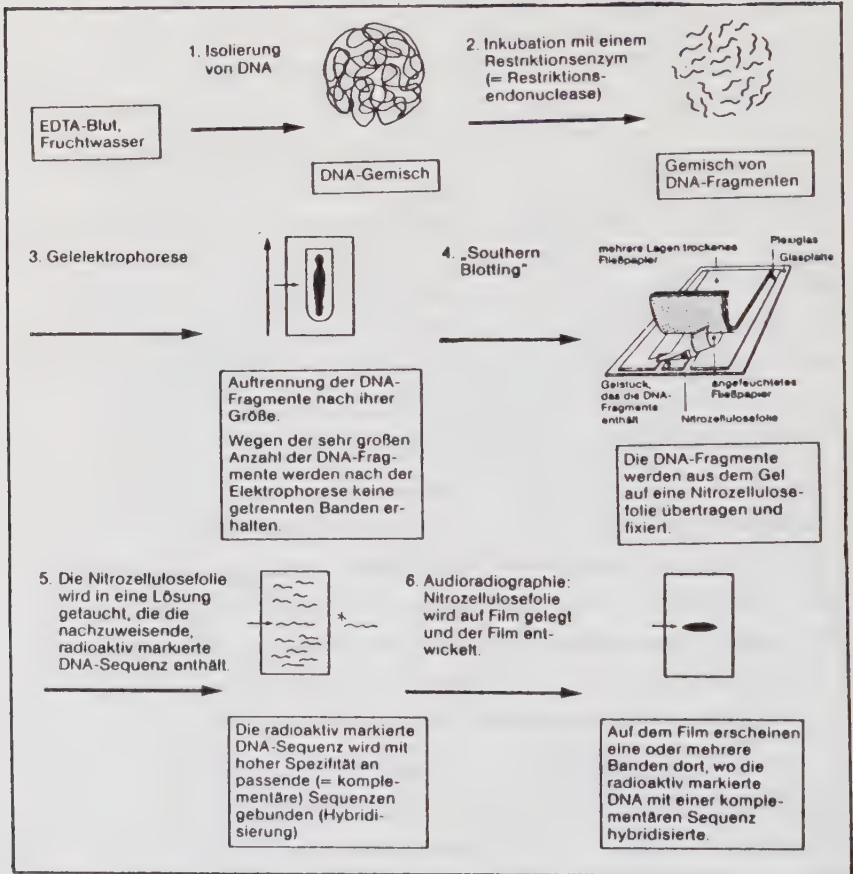
Indirekte Bestimmung:

Im Falle, daß der genaue Gendefekt nicht bekannt ist (oft nicht einmal das betroffene Chromosom), wird auf eine indirekte Bestimmungsmethode zurückgegriffen. Es werden Veränderungen untersucht, die nicht das Gen selbst betreffen, sondern in der

Nähe desselben liegen (Marker). Diese Veränderungen führen zu einem anderen Restriktionsmuster, d.h. die DNA wird an anderen Stellen geschnitten, es entsteht ein sogenannter Längenpolymorphismus der Restriktionsfragmente (RFLP: restriction fragment length polymorphism). Dieses gemeinsame Vererben des zu beobachtenden Merkmals (RFLP) und des die Krankheit verursachenden Gens kann nur durch Crossing-over durchbrochen werden, wobei dies umso unwahrscheinlicher wird, je näher die beiden genetischen Merkmale beieinander liegen. Ab einer bestimmten räumlichen Nähe unter einigen Tausend Basenpaaren (LITTLE 1980) ist ein gemeinsames Vererben des zu beobachtenden Markers und des veränderten Gens so wahrscheinlich, daß dies zu diagnostischen Zwecken verwendet werden kann. LITTLE (1980) unterscheidet noch zwischen einem "allele-specific linked polymorphism", bei welchem ein bestimmter Polymorphismus bei den meisten Leuten mit einer bestimmten Genmutante einhergeht, und einem "linked polymorphism", bei welchem bei verschiedenen Individuen verschiedene Polymorphismen für die gleiche Genmutante vorkommen und zur Diagnose Familienuntersuchungen durchgeführt werden müssen.

Im Bereich der primären Immundefekte läßt sich mit der DNA-Analyse noch nicht allzu viel pränatale Diagnostik betreiben. Lediglich auf dem Gebiet der x-chromosomal vererbten Agammaglobulinämie wird von SCHUURMANN et al (1984) über einen eventuellen diagnostisch verwendbaren RFLP berichtet.

Abb.6: Schematischer Ablauf der DNA-Analyse
(aus: diagnostica dialog 31,3, 1984)



Tab.2: Literaturzusammenstellung über Veröffentlichungen über Chorionbiopsie

Gruppe und Zeitpunkt	Methode bzw. Biopsietechnik	Fallzahl	Zeitpunkt d. pränat. Diagnostik	Erfolgsrate bzw. Erhalt v. diagn. wertvollem Material(% d. Patienten)	Komplikationsrate	Detaillangaben über fortbestehende Schwangerschaften	Ausgang der Schwangerschaften	Art der Analyse der Chorionzotten
Hahnemann & Mohr, 1969	Endoskopie	63	---	19 %	12 % → 67 →	bei 51 Patientinnen sofortige BDS, bei 12 Patientinnen BDS nach 8d	---	Lichtmikroskopische US, Zellkultur, Geschlechtsbestimmung
Kullander & Sandahl, 1973	Endoskopie (5-7mm Hysteroskopie mit Blatopsieange)	39	8.-20. Woche	49 %	5 %	19 Patientinnen wurden zwischen 7-43d beobachtet	2 Spontanaborte mit Neisseria-Infektion, 17 intakte Schwangerschaften	Zellkultur, Karyotypbestimmung, bei 19 Patientinnen erfolgreich
Hahnemann 1974	Endoskopie (5-7mm Hysteroskopie; Hysteroskopie ergab: keine Sicht bei 45 Feten → blinde Biopsie)	95	8.-15. Woche (88 im 1. Trimester)	60 %	40% → 42% →	bei 67 Patientinnen sofortige BDS, bei 28 Patientinnen BDS nach 8d	13 Fehlgeburten in 7 Tagen, 15 dauerten 8-26d aber die Feten waren in 4 Fällen tot.	Karyotypisierung von kultivierten Zellen in "fast 100% erfolgreich bei den letzten Analysen"
Tietung Hospital der Anshan Eisen&Stahl Gesellschaft (China) 1975	Blinde Aspiration mit 3 mm dicker, steifer Metallkanüle verbunden mit 5ml Spritze	100	47-100d	100% (27 Patientinnen wurden mehrmals untersucht)	0%	bei 30 Patientinnen BDS nach einigen Tagen, bei 70 Patientinnen keine BDS	4 Spontanaborte	Sex Chromatin Analyse (in 94% wurde das Geschlecht bestimmt!)
Rhine et al 1977	Lavage und blinde Aspiration	76	----	18%	0%	bei 66 Patientinnen BDS nach 1d, bei 10 Patientinnen BDS nach 1d	----	Zellkultur Karyotypisierung

In der Tabelle verwendete Abkürzungen: BDS = Beendigung der Schwangerschaft / US = Untersuchung / SS = Schwangerschaft

Tab. 2: Fortsetzung

Gruppe und Zeitpunkt	Methode bzw. Biopsietechnik	Fallzahl	Zeitpunkt d. pränatalen Diagnostik	Erfolgsrate bzw. Erhalt v. diagn. wertvollem Material(%) d. Patienten)	Komplikationsrate	Detailangaben über fortbestehende Schwangerschaften	Ausgang der Schwangerschaften	Art der Analyse der Chorionzotten
Rhine & Milunsky 1979	Lavage und blinde Aspiration	53	----	70%	0%	sofortige BDS	----	Zellkultur Karotypisierung
Kazy & Stigar 1980b	Biopsiezange	18	----	100%	0%	30 min vor Beendigung der Schwangerschaft	----	Histologie, Sex Chromatin-Untersuchung
Williamson et al 1981	Blinde Aspiration	5	----	100%	nicht bewertet	----	----	DNA-Analyse
Niazi et al 1981	Blinde Aspiration	3	----	100%	nicht bewertet	sofortige BDS	----	Lichtmikroskopische US, Zellkultur, Karotypisierung
Kazy et al 1982	Flexible Biopsiezange mit Ultraschallkontrolle(110) oder Fetoskopie(55)	165(35 mit vorausgegangen BDS, 26 mit Risiko f. eine genet. Erkrankung)	6-12. Woche	100% (127 beim ersten Versuch)	1,8%	bei 100 Patientinnen sofortige BDS, bei 29 BDS nach 7-10d, bei 13 bis zu Geburt	Normal bei Ultraschallkontrolle 11 normale Geburten, 2 zum Zeitpunkt d. Veröffentlichung noch schwanger	Histologie, Geschlechtschromatinanalyse, Enzymanalyse
Goeden et al 1982	Endoskopie oder Ultraschallkontrolle Aspirationsnadel oder Biopsiezange	13	7.-13. Woche	100% (3 Biopsien wurden in jedem Fall entnommen)	0%	sofortige BDS	----	Elektronenmikroskopische US, Zellkultur, Karotypisierung, DNA-Analyse

Tab. 2: Fortsetzung

Gruppe und Zeitpunkt	Methode bzw. Biopsietechnik	Fallzahl	Zeitpunkt d. pränatalen Diagnostik	Erfolgsrate bzw. Erhalt v. diagn. wertvollem Material (% d. Patientinnen)	Komplikationsrate	Detailangaben über fortbestehende Schwangerschaften	Ausgang der Schwangerschaften	Art der Analyse der Chorionzotten
Old et al 1982	Aspiration unter Ultraschallkontrolle	63	-----	100% (in 4 Fällen)	nicht bewertet → bei 56 Patientinnen 0% → bei 3 Patientinnen 0% → BDS nach 4d → bei 2 Patientinnen 50% → BDS nach 2d → 2 bestehende Schwangerschaften	-----	-----	Lichtmikroskop. US, DNA-Analyse (in 4 Fällen)
Goossens et al 1983	Biopsiezange mit Ultraschallkontrolle	5	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Horwell et al 1983	Blinde Aspiration	82	7-13. Woche	40% (u. 55% nach 8. W.)	17%	sofortige BDS	-----	Lichtmikroskop. US
Rodeck et al 1983b	Sechs verschiedene Methoden (32 vor BDS, Bdiag-nost.)	40	7-12. Woche	90% (100% bei der Serie der letzten 23 Patientinnen)	variabel abhängig von der Technik	bei 8 Patientinnen diagnostische US bei 2 Patientinnen BDS wegen sozialer Indikation nach 4 d	6 weiterbestehende SS, 2 möglicherweise zu beenden wegen Hämoglobinopathie beide Feten lebendig vor BDS	DNA-Analyse wegen Hämoglobinopathie, Karotypisierung

Tab. 2: Fortsetzung

Gruppe und Zeitpunkt	Methode bzw. Biopsietechnik	Fallzahl	Zeitpunkt d. pränat. Diagnostik	Erfolgsrate bzw. Erhalt v. diagn. wertvollem Material (% d. Patienten)	Komplikationsrate	Detailangaben über fortbestehende Schwangerschaften	Ausgang der Schwangerschaften	Art der Analyse der Chorionzotten
Simoni et al 1983	4 verschiedene Methoden: 1) bei 62 Patientinnen Endoskopie u. Biopsiezange 2) u. 3) bei 159 bzw. 48 Patientinnen blind Aspirations- 4) bei 48 Patientinnen Aspiration unter Ultraschallkontrolle	372 (BDS wurde erwünscht aus psych. u. soz. Gründen)	6-12 Woche	Serie 1: 76% Serie 2: 64% Serie 3: 66% Serie 4: 96%	1) 12 Blutungen 1 Abort 2) 4 Perforationen d. Amnionhülle, 15 Blut. 3) 1 Perforation der Amnionhülle 6 Blut. 4) 5 Blutungen	nicht bewertet	nicht bewertet	Chromosomenanalyse, Enzymbestimmung
Ward et al 1983 (eingeschlossen Fälle von Old et al, 1982)	16-gauge Medicut oder Portex-Kanüle mit seitlichen Öffnungen unter Ultraschallkontrolle (28 Fälle), später Portex-Kanüle mit Öffnung am Ende unter Ultraschallkontrolle	68 (61 vor Beendigung der SS, 8 zur Diag-nostik)	7.-14. Woche	90% mit Portexkanüle 31% auf andere Art	----	bei 3 Patientinnen bestand SS für 5 weitere Tage bis BDS bei 2 Patientinnen BDS nach 3 Wochen wegen Thrombozytopenie dieser Zeit bei 5 Patientinnen 1 Abort nach 2d, 4 fortbestehende SS	keine Komplikationen in dieser Zeit keine Komplikationen in dieser Zeit 1 Abort nach 2d, 4 fortbestehende SS	Schätzung der gewonnenen DNA-Menge (10-100 µg) in 14 Fällen, DNA-Analyse wegen Thalassemie und Sichelzellanämie Histologische US

Tab. 2: Fortsetzung

Gruppe und Zeitpunkt	Methode bzw. Biopsietechnik	Fallzahl	Zeitpunkt d. pränatalen Diagnostik	Erfolgsrate bzw. Erhalt v. diagn. wertvollem Material(%) d. Patienten)	Komplikationsrate	Detailangaben über fortbestehende Schwangerschaften	Ausgang der Schwangerschaften	Art der Analyse der Chorionzotten
Simoni & Brambati 1984	Aspiration unter Ultraschallkontrolle	100 (87 wegen mögl. Chromosomenaberrationen, 10 wegen Geschlechtsbestimmung (Bmit Risiko für X-chromosomale Erkrankung) 3 wegen metabol. Erkrank.	7.-12. Woche	96 %	4-6%	bei 6 Patientinnen BDS wegen Chromosomenaberrationen des Fetus, bei 4 Patientinnen BDS wegen X-chromosomalen Erkrankungen, bei 1 Patientin BDS wegen metabol. Erkrankung, 1 BDS aus anderen Gründen	---	Chromosomenanalyse, Enzymbestimmung

Tab. 3: FETALE VERLUSTE NACH CHORIONZOTTENBIOPSIE
(Stand September 1984)

Gruppe und Ort	Gesamtzahl	Erfolg	Verlust (Gesamt)	Verlust (%)	Entnahmezeitpunkt	später als	Geburtenzahl bzw. Entbindungen
Apuzzio (Newark)	7	6	0	0,0			0
Brambati (Milano)	356	347	10	3,3			140
Dumez (Paris)	86	86	4	7,7			16
Elias (Chicago)	19	19	0	0,0			0
Ghirardini (Italien)	10	10	1	10,0			1
Gilmore (Glasgow)	11	10	2	18,2			3
Ginsburg (Chicago)	326	315	9	3,0			125
Golbus (San Francisco)	202	198	8	4,4			1
Gustavii (Lund)	76	76	5	7,7			20
Hahnemann (Aalborg)	74	74	0	0,0	14	20	10
Intody (Budapest)	21	21	0	0,0	9	4	0
Jahoda (Rotterdam)	109	90	4	4,2			11
King (Kansas City)	16	15	1	6,7			1
Larsen (Wsh.DC)	9	7	0	0,0			0
Lilford (London)	3	3	1	50,0			1
Mahoney (NewHaven)	39	38	3	8,8			5
Mariona (Detroit)	2	2	0	0,0			0
Marsk (Stockholm)	52	51	6	13,0	50	28	16
Monni (Cagliari)	34	34	1	3,7			0
Oldrini (Milano)	70	64	1	1,6			0

(persönliche Mitteilungen: Dr. Schmid-Tannwald, München, abgeänderte Tabelle des Jefferson Medical College Philadelphia, Investigator Chorionic Villi Sampling)

Tab. 3: FORTSETZUNG

Gruppe und Ort	Gesamtzahl	Erfolg	Verlust (Gesamt)	Verlust (%)	Entnahmezeitpunkt 16. Woche	später als 25. Woche	Geburtenzahl bzw. Entbindungen
Pachi (Roma)	69	66	2	3,1			0
Perry (Montreal)	11	11	0	0,0			0
Porro (Genua)	106	99	5	5,0			7
Redwine (Richmond)	7	7	0	0,0			0
Rodeck (London)	50	50	6	15,8			5
Sondergaard (Kopenhagen)	20	20	0	0,0			3
Szabo (Szeged)	10	10	0	0,0			0
Wapner (Philadelph.)	398	394	6	1,7	244	146	71
Ward (London)	40	36	7	24,1			8
Summe: (29 Gruppen)	2224	2151	82	4,1			444

4. PRIMÄRE IMMUNDEFEKTE MIT VORWIEGENDEM BEFALL DES B-ZELL SYSTEMS

4.1 INFANTILE GESCHLECHTSGEBUNDENE AGAMMAGLOBULINÄMIE

Klinik

Die X-chromosomal vererbte Agammaglobulinämie (XLA) wurde 1952 als erstes Immundefektsyndrom von Bruton beschrieben (BRUTON 1952). Sie ist definiert als ein Defekt der B-Lymphocyten, die nicht zu Plasmazellen reifen. Von Kindheit an sind die betroffenen Jungen unfähig, Immunglobuline irgendeiner Klasse zu synthetisieren, während die zelluläre Immunität vorhanden ist. Die Folgen der fehlenden humoralen Abwehr sind rezidivierende Infektionen wie Konjunktivitis, Otitis media, Sinusitis, rezidivierende Infektionen des oberen Respirationstraktes mit Bronchitis ebenso wie Haut-Infektionen und Pneumonien. Wiederholt findet man Sepsis und Meningitiden. Es besteht eine Neigung zu infektiöser Hepatitis, welche oft tödlich endet, Varicella-Virus-Erkrankungen, ebenso Erkrankungen mit Entero Viren (ECHO-Virus, Poliovirus) verlaufen bei diesen Kindern schwerer als normalerweise. So ist eine schwere Komplikation der XLA ein Dermatomyositis ähnliches Syndrom, als Folge einer ECHO-Virus-Infektion, welches oft mit einer persistierenden Meningo-encephalitis einhergeht. Weniger als 50 % der beschriebenen Patienten überlebten mehr als 2 Jahre (ROSEN & JANEWAY 1966; BARDELAS et al 1977; MELLOR 1981; OCHS 1980a).

Gastrointestinale Erkrankungen werden selten gefunden (AMENT et al 1973), können aber gelegentlich klinische Probleme darstellen. Verursachende Agentien sind Giardia Lamblia, Coccidia und intraepitheliale Bakterien (ASHERSON & WEBSTER 1980; NYDEGGER 1981).

Eine chronische Entzündung und Schwellung der großen Gelenke, ähnlich der rheumabiden Arthritis wird bei 30 - 50 % der Kinder vor Diagnosestellung beobachtet (JANEWAY et al 1956; GOOD et al 1957). Da diese jedoch mit γ -Globulin-Therapie vergehen, werden sie vermutlich nicht durch die Krankheit selbst, sondern durch die infektiösen Ereignisse derselben hervorgerufen (HITZIG 1982).

Hämolytische Anämie, Arzneimittalexantheme, Lymphoproliferative Erkrankungen und Atopie-Erscheinungen, wie allergische Rhinitis und Asthma werden mit vermehrter Häufigkeit bei XLA-Patienten gefunden.

Neben diesen klinischen Befunden kann die Diagnose durch Serum-Protein-Elektrophorese, die ein komplettes Fehlen oder einen Mangel der γ -Globulin Fraktion zeigt, gestellt werden. Eine ergänzende Untersuchung der Ig-Klassen zeigt ein Fehlen von IgM und IgA, zunächst einen normalen IgG-Spiegel, welcher in den ersten sechs Lebensmonaten auf weniger als 20 mg/dl absinkt.

Immunologie

Das Differentialblutbild und die Zellzahlen weisen keine Anomalien auf, eventuell kann eine periodische Neutropenie, transitorische Eosinophilie oder Monocytose vorkommen. Die Lymphocytenzahlen sind nicht vermindert und Funktions-tests von Lymphocyten in vivo und in vitro zeigen normale Antwortmuster auf Stimulation durch Mitogene und Antigene. Allogenetische Hauttransplantate werden normal abgestoßen. B-Lymphocyten fehlen jedoch und im Knochenmark ist eine Verminderung bzw. ein Fehlen von Plasmazellen zu finden.

Das Fehlen spezifischer AK kann leicht durch die Ermittlung "natürlicher Antikörper", wie Isohämagglutinin, Anti-streptolysin-Titer und den Streptozym-Test gesichert werden. Auch spezifische AK gegen Diphtherie und Tetanus fehlen. Das lymphatische System ist atrophiert.

Ätiologie

Zugrunde liegt der Erkrankung, wie bereits anfänglich erwähnt, ein genetisch determinierter Defekt der Immunglobulinsynthese oder der B-Zell-Differenzierung (SIEGAL et al 1971, 1976; DE LA CONCHA et al 1977; SCHWABER et al 1978), d.h. ein "Reifungsblock" der B-Zell-Entwicklung. Prä-B-Zellen, d.h. Vorstufen der B-Zellen, die kein Oberflächen-Ig besitzen, aber schwere Ig-Ketten enthalten, sind im Plasma von Patienten mit XLA gefunden worden (VOGLER et al 1976; PEARL et al 1978).

Die Grundlage für den Defekt der Reifung von Prä B zu B-Zellen ist unbekannt. WALDMAN et al (1980b) gibt zwei mögliche Erklärungen dafür an. Es könnte ein intrinsischer Defekt der B-Zellen und/oder Versagen der sich entwickelnden B-Zelle adäquate "Signale" durch die fetale Leber oder das KM zu registrieren, vorliegen. Ferner kommt die Unterbrechung der normalen B-Zell-Differenzierung ab einem bestimmten Entwicklungsstadium durch extrinsische Prozesse, wie die exzessive T-Suppressor Funktion in Frage (DOSCH et al 1976; SIEGAL et al 1976).

Eine weitere Ursache, die PLATTIS-MILLS et al (1980) bezüglich der "late onset hypogammaglobulinaemia" erwähnten, und die ebenso hier zutreffen könnte, ist das eventuelle Fehlen eines Mikromilieus, um Zellen reifen zu lassen.

VAN PELT & SCHUURMAN (1984) wiesen eine nicht HLA spezifische Determinante nach, welche selektiv auf XLA-B-Lymphocyten vorkommt und es den XLA-T-Zellen erlaubt, nur XLA-B-Zellen zu erkennen, während normale B Lymphocyten als Zielzellen unerkannt bleiben. Diese Ergebnisse zeigen, daß nicht allein extrinsische Prozesse für den Immundefekt bei XLA in Frage kommen, sondern daß zumindest eine geringe Beteiligung der B-Zellen da sein muß.

Diagnostik

Eine zuverlässige Identifizierung weiblicher Überträgerinnen wäre aus vielerlei Gründen wichtig. Durch die komplexe Pathogenese und die ungeklärte Ursache des genetischen Defektes, ist dies heutzutage noch nicht möglich. SCHUURMAN et al (1980) versuchten durch polymorphe X-chromosomale Marker, welche zwischen X-Chromosomen unterscheiden können, eine Carrier-Entdeckung zu ermöglichen. Diese Marker müssen in enger Verbindung zum XLA-Gen stehen, d.h. es muß eine niedrige Rekombinationshäufigkeit zwischen XLA und dem Marker bestehen. Bis jetzt sind aber noch keine eindeutigen Verbindungen mit bestimmten Markern nachgewiesen worden. Die enge Verbindung zwischen Xg(a), einem Erythrozyten-Antigen, welches durch ein Gen auf der telomerischen Seite des kurzen Armes des X-chromosoms verschlüsselt wird und dem XLA-Gen, die von SCHUURMAN et al (1984) angenommen worden war, ließ sich nicht bestätigen. Ebenso erwiesen sich vier andere Marker als irrelevant. Es besteht

jedoch die Möglichkeit, daß Versuche mit anderen polymorphen DNA Proben, die in das Areal des XLA-Genes fallen, Erfolge bringen. Voraussetzung dafür ist selbstverständlich die nachgewiesene X-chromosomale Vererbung.

Von DURANDY & GRISCELLI (1983) wird die Fetoskopie mit fetaler Blutentnahme als Möglichkeit für die pränatale Diagnose der XLA vorgeschlagen. Durch T und B Lymphocyten-Oberflächen-Ag-Marker kann bei der XLA das Fehlen von Membran-Ig tragenden Zellen nachgewiesen werden.

Genetik

Die Geschlechtsverteilung der Patienten mit XLA beträgt $M1 : F0$. Die Häufigkeit des Auftretens in der Gesamtbevölkerung wird mit $1 : 1000000$ bis $13 : 1000000$ angegeben (SQUIRE 1960). Die Lokalisation des XLA-Gens konnte von SCHUURMAN et al (1984) in der Mitte des kurzen Armes des X-Chromosoms angegeben werden, eine Angabe, die auch von NURMI et al (1981) insofern bestätigt wird, als sie eine Deletion des kurzen Armes des X-Chromosoms verbunden mit Hypogammaglobulinämie bei einer 28-jährigen Frau fanden. Auch ESKOLA et al (1983) konnten eine defekte B-Zell-Funktion bei interstitieller Deletion des kurzen Arms des X-Chromosoms nachweisen.

Therapie

Progressive sinopulmonale Infektionen sind - wie bereits erwähnt - immer noch das Hauptproblem. Unbehandelte Fälle überleben kaum die frühe Kindheit. Bei guter medizinischer Beobachtung und präventiver Ig-Therapie ist die

Prognose jedoch günstig: intramuskuläre Injektionen von handelsüblichen Gammablobulin-Konzentraten zeigen gute Ergebnisse (HITZIG 1982). Da ein Teil des injizierten Immunglobulins lokal durch proteolytische Enzyme abgebaut wird und nicht die Zirkulation erreicht, die relativ großen Mengen aber unangenehm für den Patienten sind, hat man Ig-Präparate entwickelt, die zur i.v.-Gabe geeignet sind. Es traten hier jedoch z.T. sehr schwere lebensbedrohliche Komplikationen auf (HITZIG & MÜNTENER 1975; HITZIG 1977; MORELL & SKVARIL 1980), besonders bei Patienten mit sehr schwerer Hypogammaglobulinämie, die die Therapie eigentlich am meisten benötigen. Die Pathogenese dieser Komplikationen wurde durch NYDEGGER (1981) beschrieben und besteht aus antikomplementären, phlogogenen, Kinin-vermittelten und anaphylaktischen Reaktionen. Die einzelnen Nebenwirkungen können jedoch durch verbesserte Gammaglobulin-Präparate zukünftig vermieden werden. Neuere γ -Globulin-Präparate, die z.B. frei von IgG-Aggregaten sind, werden i.v. gut vertragen (HANSON et al 1982a). Gegen die chronischen ECHO-Virus-Infektionen, die sich wie schon beschrieben, in Myositis und Enzephalitis äußern, hat sich die Gammaglobulin-Therapie jedoch als nutzlos erwiesen. Eine Behandlung mit typenspezifischem Antiserum brachte laut BODENSTEINER et al (1979) und ASHERSON & WEBSTER (1980) nicht die gewünschten Erfolge, eventuell weil die AK nicht ins ZNS gelangen. Laut MELLOR (1981) wäre die einzige mögliche kurative Maßnahme die KM-Transplantation. OCHS (1980a) hatte jedoch Erfolg mit einer Behandlung von modifiziertem Serum-Ig, welches eine Infusion von großen Mengen spezifischer anti-ECHO-AK erlaubt.

Eine prophylaktische Antibiotikagabe für Patienten, die bereits Gammaglobuline erhalten, ist nicht nötig, außer in Perioden, wo spezifische Infektionen hinzukommen.

4.2 X-CHROMOSOMAL VERERBTE AGAMMAGLOBULINÄMIE MIT WACHSTUMSHORMONMANGEL

Klinik

Bis heute ist lediglich eine Familie mit X-chromosomal vererbter Agammaglobulinämie und einem Mangel an Wachstumshormon beschrieben worden (FLEISHER et al 1980). Betroffen davon waren hier zwei Brüder und zwei ihrer Onkel mütterlicherseits.

Die Erkrankung äußerte sich in rezidivierenden sinopulmonalen Infektionen, Kleinwuchs, vermindertem Knochenalter sowie einem verzögerten Beginn der Pubertät.

Alle Patienten zeigten eine verminderte Ausschüttung an Wachstumshormon nach Stimulation mit Insulin, Arginin und L-Dopa.

Immunologie

Verschiedene immunologische Befunde entsprechen genau denen bei der Brutonschen, d.h. X-chromosomal vererbten Agammaglobulinämie.

So wurde zum Beispiel eine Panhypogammaglobulinämie sowie fehlende zirkulierende B-Zellen bei 3 Patienten gefunden. Die Ig-Produktion in vitro fehlte. Auch in vivo konnte nach Antigen-Stimulation keine spezifische Antikörper-Produktion gefunden werden. Unterschiede zur Brutonschen Agammaglobulinämie bestanden darin, daß das Serum IgA und IgM bei einem Patienten normal waren

und seine zirkulierenden B-Zellen nur leicht vermindert waren. Außerdem waren bei zwei anderen Patienten Tonsillen vorhanden. Die zelluläre Immunfunktion war bei allen normal. Der Immundefekt scheint auf die B-Zellen beschränkt zu sein. Die fehlenden zirkulierenden B-Zellen und die Unmöglichkeit eine B-Zell-Antwort durch PWM zu induzieren, sprechen für einen Block in der prä-B oder B-Zell-Differenzierung.

Ätiologie

Der Zusammenhang dieses X-chromosomal vererbten Immundefektes und einem Mangel an Wachstumshormon ist weitgehend ungeklärt. Ein isolierter Wachstumshormonmangel tritt häufig sporadisch auf, die hereditären Formen waren AR oder AD, nicht aber X-chromosomal vererbt worden (RIMOIN 1976, RIMOIN & HORTON 1978). Hier spricht jedoch die Tatsache, daß die Mutter und zwei Schwestern der beiden Onkel sowie die einzige Schwester der beiden Brüder gesund waren, für einen X-chromosomalen Erbgang.

Im Tiermodell ist ein Immundefekt in Kombination mit einem Wachstumshormonmangel gefunden worden (PIERPAOLI et al 1969; DUQUESNOY 1972, 1975; BARONI & DORIA 1974). Daraufhin testeten FLEISHER et al (1980) den Effekt von Somatomedin und menschlichem Wachstumshormon auf die in vitro Ig-Biosynthese bei zwei Patienten. Eine Ig-Produktion konnte bei beiden Onkeln nicht nachgewiesen werden. Eine weitere Möglichkeit wäre natürlich, daß die beiden Defekte unabhängig voneinander vererbt werden, beide jedoch durch Gene auf dem X-Chromosom kontrolliert werden.

4.3 AUTOSOMAL-REZESSIV VERERBTE AGAMMAGLOBULINÄMIE

Da auch einige Patientinnen von der Agammaglobulinämie betroffen sind, wird neben der X-chromosomal vererbten Agammaglobulinämie eine AR-Form angenommen. Sie ist jedoch sehr viel seltender als die X-chromosomale Agammaglobulinämie. Klinisch bestehen keine Unterschiede (HOFFMAN et al 1977). Immunologisch zeichnet sich die Erkrankung durch fehlende Immunglobuline aller Klassen, Unfähigkeit Antikörper nach Antigenstimulation zu bilden sowie fehlende Plasma- und B-Zellen aus. Die T-Zell-Funktion ist normal. Analog zur X-chromosomal vererbten Agammaglobulinämie liegt dem Immundefekt vermutlich eine gestörte B-Zell-Differenzierung zugrunde.

4.4 IMMUNMANGELSYNDROM MIT HYPER-IG-M

Klinik

Der Immunglobulindefekt mit erhöhtem IgM-Spiegel wurde zuerst 1961 von ROSEN et al bei zwei männlichen Patienten beschrieben (ROSEN et al 1961). Man findet im Serum der Patienten anormal niedrige oder fehlende IgG und IgA und ein erhöhtes IgM und eventuell IgD. Teilweise wird auch eine konstante oder transitorische Neutropenie beschrieben (KYONG et al 1978; RIEGER et al 1974; VANDERHOOF et al 1977; ESPANOL et al 1984). Die klinischen Befunde entsprechen zum Teil denen der Agammaglobulinämie: schwere rezidivierende multiple bakterielle Infektionen, welche gegen Ende des 1. Lebensjahres beginnen und aus Haut-Abszessen, Schleimhautulzerationen, Atemwegsinfektionen und Pneumonie, Lymphadenitis und Septikämie bestehen. Die Tonsillen können extrem hypertroph sein. Gelegentlich entwickelt sich eine Hepatosplenomegalie. Bei einigen Patienten konnte eine Glomerulonephritis und bei anderen eine exzessive Warzenbildung beobachtet werden, ebenso wie Autoimmunerkrankungen (durch IgM-Antikörper induziert) und maligne lymphoproliferative Erkrankungen IgM produzierender B-Zellen.

Ätiologie

Die Ätiologie des Defektes ist weitgehend ungeklärt. Es gibt verschiedene Hypothesen:

- a) eine erhöhte Suppression durch T-Zellen (HERROD et al 1978)
- b) eine anormale B-Zell Differenzierung und eine erhöhte T-Zell-Suppression (KRANTMAN et al 1980)

- c) fehlende T-Helfer Zellen (FIORILLI et al 1984; MITSUYA et al 1979)

Eine Beeinträchtigung der zellulären Immunität wurde durch anormale Ergebnisse von Hauttests und einer verminderten Antwort peripherer Lymphocyten auf PHA-Stimulation nachgewiesen (KYONG et al 1978).

- d) Versagen der Umschaltung von IgM auf IgG Produktion (GEHA et al 1979), entweder durch T-Zell-Dysfunktion (erwiesenermaßen wird die zelluläre Immunität für diese Umschaltung in der Ig-Produktion gebraucht), oder durch einen intrinsischen B-Zell-Defekt (GEHA et al 1979; LEVITT et al 1973).

- e) Kontinuierliche Ag-Stimulation aufgrund rezidivierender Infektionen und schlechter Qualität der spezifischen IgM-Antikörper provoziert eine überkompensatorische Produktion von IgM. Monomeres IgM mit niedrigem Molekulargewicht wurde durch Immunelektrophorese und Gelfiltration bei zwei Patienten nachgewiesen (KYONG et al 1978). Das spricht für eine quantitative und qualitative Anomalie der IgM-Synthese.

- f) Anwesenheit von Auto-Antikörpern der IgM-Klasse gegen IgG (Autoimmunisation), und gegen Blutzellen und daraus resultierend Neutropenie.
- g) Mutation des Operator-Gens für die Regulation der Immunglobulin-Synthese (analog zur erblichen Persistenz von fetalem Hb).
- h) Fehlende Feedback-Regulation der IgM-Synthese durch IgG. (Diese Hypothese konnte jedoch nicht bewiesen werden, da eine γ -Globulin Substitutionstherapie selten die IgM Level senkt)
- i) Primärer intrinsischer B-Zell-Defekt (KYONG et al 1978, SCHWABER et al 1980). SCHWABER et al konnten nachweisen, daß mit EBV transformierte lymphatische Zelllinien Oberflächen IgM und IgD trugen, aber nicht IgG oder IgA. Auch wurde IgM sekretiert, aber nicht IgG, A oder D. Durch das Muster der Immunglobulin-Klassen, welche fehlen, kann man ein Versagen der B-Lymphocyten Differenzierung an späterer Stufe als bei der A- γ -globulinämie annehmen. Die Ig M-Expression und Produktion geht der Produktion

anderer Ig-Klassen in der Ontogenese voraus, danach folgt IgD. Ferner scheint die Anwesenheit von IgD als Oberflächenmolekül auf Zellen, welche IgM sekretieren, Voraussetzung für die Differenzierung von IgM produzierenden Plasmazellen zu sein. Die Hyper-IgM-Zelllinien repräsentieren also die früheste Form der B-Lymphocyten Reifung.

Die Ätiologie der persistierenden oder vorübergehenden Neutropenie ist unbekannt. Am häufigsten wird von verschiedenen Autoren ein Reifungs-Stop der Myeloid-Serie angenommen. In einem Fall war die Überlebenszeit der Neutrophilen signifikant vermindert.

Immunologie

Die Anzahl der B-Zellen wird sowohl von BRAHMI et al (1983) als auch von GEHA et al (1979) als normal beschrieben, GEHA konnte jedoch qualitative Anomalien nachweisen. Auch die Anzahl der T-Zellen wird von beiden Autoren als unvermindert angegeben, BRAHMI et al (1983) konnten jedoch bei einer Patientin eine erhöhte T-Suppressor

Aktivität nachweisen. Monoklonale Antikörper existieren nicht. Die B-Zellen im peripheren Blut tragen vorwiegend IgM-Membran-Marker.

Bezüglich der histologischen Struktur des lymphatischen Gewebes konnten die meisten Autoren zeigen, daß das Gewebe generell wenig organisiert ist. Teilungszentren fehlen und IgM-ähnliche "plasmacytoide" Zellen sind im lymphatischen Gewebe gefunden worden. Aber auch eine normale Anzahl von IgM-enhaltenden Plasmazellen im KM und lymphatisches Gewebe mit normaler Struktur ist beschrieben worden.

Genetik

Das Erbmuster des Hyper IgM-Syndroms ist variabel (ESPAÑOL et al 1984; BRAHMI et al 1983). Es kann sowohl erworben (KRANTMAN et al 1980; GEHA et al 1979), als auch als Komplikation nach einer EBV-Infektion bei Patienten mit X-chromosomal vererbten lymphoproliferativen Syndrom auftreten. Eine Zeitlang wurde vermutet, daß betroffene Frauen die erworbene Form aufweisen, während männliche Patienten den ID entweder erworben, oder durch X-chromosomale Vererbung bekommen haben. Von BRAHMI et al (1983), ESPAÑOL et al (1984), FELDMAN et al (1975) wird ein AD-Erbgang nachgewiesen. ESPAÑOL et al (1984) haben einen Patienten mit Hyper-IgM-Syndrom beschrieben, dessen Geschwister (Bruder und Schwester) gesund sind, was für einen AR-Erbgang spricht.

Daß das Hyper-IgM-Syndrom sehr heterogen, sogar bei Patienten einer Familie, ist, wird von vielen Autoren bestätigt (BRAHMI et al 1983; GEHA et al 1979; KYONG et al 1978). Diese Tatsache, ebenso wie die ungeklärte Ätiologie und die vermutlich verschiedenen Erbmuster, machen einen Heterozygotentest und auch eine pränatale Diagnose zum gegenwärtigen Zeitpunkt unmöglich.

BRAHMI et al (1983) weisen darauf hin, daß drei Patienten einer Familie (Vater und 2 Töchter) alle den Haplotyp A3, B7 besitzen. Nachgewiesenermaßen geht dieser Haplotyp mit verminderter Zell-vermittelter Cytotoxizität einher. Die erhöhte Häufigkeit von A3, B7 hier und bei multipler Sklerose veranlaßte bestimmte Autoren, eine gemeinsame Basis für anormale AK-Produktion und multiple Sklerose, evtl. vermittelt durch verschiedene Untergruppen von Suppressor-Zellen, anzunehmen.

Von KYONG et al (1978) wird eine enge Verbindung zwischen Blutgruppe 0 und dem Hyper-IgM Syndrom angenommen, da die zwei von ihnen beschriebenen Patienten, ebenso wie weitere 8 Patienten, Blutgruppe 0 hatten und positiv für die Isohämagglutinine A und B sind. Von BRAHMI et al (1983) ist diese Hypothese jedoch insofern widerlegt worden, als keiner seiner drei untersuchten Patienten Blutgruppe 0 aufwies.

Therapie

Als Therapie wird eine kontinuierliche Substitution mit Immunglobulinpräparaten empfohlen. Die regelmäßige i.v. Injektion von γ -Globulinen verminderte die IgM-Konzentration und führte zu einem Anstieg der Neutrophilen (HITZIG

1982; ESPAÑOL 1984; RIEGER et al 1974), während in einem der zwei von KYONG et al (1978) untersuchten Patienten die Neutropenie persistierte, was auf eine heterogene Antwort auch bezüglich der Therapie hinweist. HITZIG (1982) konnte jedoch beobachten, daß die Effektivität der Therapie nachließ und der Bedarf sich steigerte. Falls Autoantikörper für dieses Phänomen verantwortlich gemacht werden können, wäre eine immunsuppressive Therapie angebracht.

Bei einem Patienten von KYONG et al (1978) führte die Gabe von Leukocyten Extrakten zu einer Verbesserung der verminderten zellulären Immunität, die anscheinend ebenso betroffen war; der zweite Patient reagierte jedoch nicht auf diese Therapie, trotz seiner ebenfalls verminderten zellulären Immunantwort.

4.5 SELEKTIVER IGA-MANGEL

Klinik

Der selektive Ig A-Mangel ist der häufigste Immundefekt und hat als diagnostisches Kriterium eine Verminderung von Ig A im Serum, um mehr als 3 Standardabweichungen vom Mittelwert der jeweiligen Altersgruppe. Die Ig A-Konzentration im Sekret ist gewöhnlich auch niedrig, einige Fälle mit normalem Ig A im Sekret sind beschrieben worden. Ein erhöhtes Ig M oder Ig G ist häufig, z.T. wird ein primitives niedermolekulares IgM, welches normalerweise bei niederen Wirbeltieren zu finden ist, entdeckt. Die Ursache ist ungeklärt (eventuell Folge des Ig A Mangels oder ähnlicher Defekt?) (KWITKO et al 1982). AK gegen Milch sind zu 50 % vorhanden, antibovide AK zu 40 %. Ein selektiver Ig A-Mangel wurde bei Patienten mit Chromosomenaberrationen (FEINGOLD et al 1969), Ataxia telangiectasia (MC FARLIN et al 1972), pränatalen viralen Infektionen und bei angeblich gesunden Individuen beschrieben (HITZIG 1977). Verwandte von Patienten mit anderen Typen von Immundefekten wiesen häufig einen Ig A-Mangel auf. Diese Tatsache zeigt, daß der Ig A-Mangel ein Resultat verschiedener Faktoren ist.

Die klinischen Befunde reichen vom totalen Fehlen jeglicher klinischen Symptome bis zu schweren Krankheitsmanifestationen. Mechanismen, die die Variabilität der klinischen Expression des selektiven Ig A-Mangels bedingen, sind noch relativ unbekannt.

Es gibt fünf charakteristische Hauptsymptome:

a) respiratorische Infektionen:

Diese Infektionen bestehen aus rezidivierender oder chronischer Otitis media, Sinusitis, Tonsillitis, Pharyngitis und Pneumonie.

Zum Teil wird bei diesen Infektionen ein kombinierter Ig A / Ig E Mangel gefunden (POLMAR et al 1972). Man kann annehmen, daß die Balance zwischen Ig A und Ig E für den Schutz der Schleimhaut wichtig ist, da POLMAR et al 1972 herausfanden, daß Ig A-Mangel-Patienten mit normalem oder erhöhtem Level von Ig E, eine sehr viel höhere Prädisposition für Infektionen aufwiesen, als solche mit kombiniertem Defekt. Die Ursache dafür ist vermutlich die exzessive Immunantwort von Ig E als Kompensation für das fehlende Ig A, eine veränderte Schleimhaut aufgrund fremden Antigens durch fehlendes sekretorisches IgA, oder ein Defekt einer T-Zell-Subpopulation (T-Zellen erwiesen sich als wichtig für die Regulation der IgE-Antikörper Produktion).

Es besteht auch ein Zusammenhang zwischen Infektionen und einem kombinierten Mangel von IgA und verschiedenen Subklassen von Ig G. Die Prädisposition gegenüber Infektionen ist hier zum Teil höher, was sich daraus erklären läßt, daß viele AK, die gegen das bakterielle Polysaccharid-Kapsel-Antigen (welches einen wichtigen Virulenzfaktor für Bakterien, wie *Haemophilus influenzae* B und Pneumokokken darstellt) zur Ig G 2- Unterklasse gehören. So fanden OXELIUS et al (1981) z.B. in Schweden bei 7 von 37 Patienten (19 %) mit IgA-Mangel gleichzeitig einen IgG2-Mangel, alle 7 Personen wiesen respiratorische

Infektionen auf, während bei den phänotypisch Gesunden ausschließlich ein Ig-A-Mangel vorlag. CUNNINGHAM-RUNDLES et al (1983) hatten ähnliche Ergebnisse (3 von 39 Patienten (7,7%) mit gleichzeitigem IgA/IgG2 Mangel). Auch im Zusammenhang mit AT wurde ein gemeinsamer IgA/IgG2 Mangel gefunden. Ein gleichzeitiges Fehlen von IgA/IgG2 und IgG4 wird von OXELIUS (1974, 1979a) beschrieben, es besteht hier jedoch kein häufigeres Auftreten von Infektionen, als wenn nur eine der beiden Komponenten fehlt (UGAZIO et al 1983). Eine fast immer vorkommende Erhöhung von IgG1 könnte einen Kompensationsmechanismus repräsentieren (OXELIUS et al 1981).

b) Atopie:

Allergische Rhinitis, Asthma, Urticaria und Ekzeme kommen häufig vor bei Patienten mit selektivem Ig A-Mangel. Ursache dafür könnte die exzessive Ig E-Konzentration bei einigen Patienten sein, die wie schon erwähnt, kompensatorisch oder primär bestehen kann. Laut BURGIO et al (1980) sind atopische Erkrankungen bei partiellem IgA-Mangel sehr viel häufiger als bei absolutem Ig A Mangel.

c) "Sprue-ähnliche" Symptome:

Diese Symptome bestehen aus gastrointestinalen Beschwerden, abdominalen Schmerzen, Erbrechen, Diarrhoe, Malabsorption und Steatorrhoe. Eine Biopsie der Mukosa zeigt eine Villi-atrophie. Die histologische Betrachtung zeigt, daß die Submucosa eine normale Anzahl von Plasmazellen enthält, die nicht IgA produzieren. Eine Gluten-freie Diät bewirkt klinische Besserung, der IgA-Mangel bleibt jedoch bestehen. Die Pathogenese ist weitgehend ungeklärt. In Frage kommen Anomalien der Magen-Darm-Flora oder Autoimmunerkrankungen.

AMMANN & HONG (1971) konnten Auto-Antikörper gegen die Basalmembran des gastrointestinalen Epithels nachweisen. Diese Antikörper waren nicht vorhanden bei Patienten mit Zöliakie und normalem IgA. Es ist nicht erwiesen, daß sie eine pathologische Rolle spielen, sie können auch eine ungewöhnliche Antwort auf epitheliale Antigene, welche normalerweise durch sekretorisches Ig A eliminiert werden, darstellen. SAVILAHTI et al (1984) wiesen nach, daß Kinder mit diesen Sprue ähnlichen Symptomen im Gegensatz zu anderen Ig A-Mangel-Patienten sehr hohe Titer von Ig A-Antikörpern haben und der Mangel daher erworben ist. Ferner wiesen sie eine für die Zöliakie typische HLA-Konstellation (B8 und Dr3) nach.

d) Autoimmunerkrankungen:

Es ist eine große Zahl von Autoimmunerkrankungen beschrieben worden, ob sie aber übliche Nebentbefunde oder ableitbare Konsequenzen sind, ist unklar. Von CUNNINGHAM-RUNDLES et al (1978) wurden zirkulierende Immunkomplexe bei ca. 60 % der Patienten mit Ig A-Mangel gefunden. Von WELLS et al (1975) wurden Antikörper gegen menschliches IgM und natives menschliches Collagen bei 35 bzw. 34 % von 60 Patienten gefunden (verglichen mit 1,6 - 2,0% bei normalen Kontrollen).

Grund für die Autoimmunerkrankungen beim IgA-Mangel könnte auch hier die fehlende protektive Funktion des sekretorischen Ig-A-Systems sein, welches normalerweise Antigene befähigt, die Mukosa zu durchdringen, in den Kreislauf zu gelangen und die immunologische Antwort zu stimulieren.

e) Neoplasmen

Besonders für lymphoproliferative und gastrointestinale Neoplasmen zeigt sich eine erhöhte Inzidenz bei Personen mit Ig A-Mangel. Von 1517 Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen wiesen 6 einen Serum Ig A-Mangel auf (1:253); von 249 Patienten mit gastrointestinalen Erkrankungen 2 (1:125); (CUNNINGHAM-RUNDLES et al 1980). Vermutlich ist eine exzessive gastrointestinale Absorption von in der Nahrung befindlichen Antigenen üblich, die Folgen sind intermittierende Angiämie und Zirkulation von Immunkomplexen, welche Proteine der Nahrung enthalten (CUNNINGHAM-RUNDLES et al 1978). Das Ergebnis ist eine übermäßige maligne Proliferation von lymphatischem Gewebe (und auch eine gastrointestinale Störung durch schlecht metabolisierte Nahrungsproteine).

Wichtig ist, daß keiner der Patienten mit Neoplasmen die üblichen, unter 1-4 beschriebenen, klinischen Probleme aufwies.

Ätiologie

Eine häufige Miteinbeziehung von Chromosom 18 (FEINGOLD et al 1969) (Deletion des langen Armes, Deletion des kurzen Armes, Ringbildung (BURGIO et al 1980)) hat zu der Annahme geführt, daß hier ein Regulatorgen für die IgA-Synthese vorliegt. Ein Strukturdefekt für IgA kann ausgeschlossen werden, da die B-Zellen, welche Ig A an ihrer Oberfläche tragen, in den meisten, wenn nicht sogar allen Fällen zahlenmäßig normal sind (LAWTON et al 1972). Es wurde kürzlich auch bei einer Trisomie 21 ein Ig A-Mangel entdeckt (BURGIO et al 1980). Die Verbindung mit den Chromosomenaberra-

tionen kann jedoch auch zufällig sein, da eine cytogenetische Analyse von 80 Ig A-defekten Blutspendern und Patienten keine Chromosomenanomalien zeigte (HERRMANN et al 1982). Als weitere Ursache für die Defekte in der IgA Produktion könnte ein Versagen in der terminalen Differenzierung von Ig A-tragenden B-Lymphocyten zu Ig A sekretierenden Plasmazellen vorliegen (CONLEY & COOPER 1981). Dieser Defekt scheint jedoch nicht angeboren zu sein, da WU et al (1973b) nachgewiesen haben, daß eine solche Differenzierung in vitro nach Zugabe von PWM gelang und in einer Studie von BUCKLEY (1975) zwei Patienten nach einer gewissen Zeit spontan Ig A zu synthetisieren begannen, was auf eine regulatorische Anomalie hinweist. Studien von LAWTON et al (1972) und HOROWITZ & HONG (1975) zeigen, daß die T-Lymphocyten prozentual erniedrigt sind, was für eine fehlende T-Helfer Population sprechen könnte. In Frage käme sonst noch eine gesteilgerte Suppression durch T-Zellen oder das Fehlen einer zellulären oder humoralen Thymussubstanz. Es ist nachgewiesen worden, daß Patienten mit AT zum Beispiel (welche ja häufig an selektivem Ig A-Mangel leiden) eine anormale Thymusstruktur haben, ebenso wiesen neonatal thymektomierte Nagetiere einen Serum Ig A-Mangel auf. Gegen diese Hypothese spräche aber, daß die zelluläre Immunität der Patienten fast immer normal ist, obwohl auch hier leichte Störungen gefunden wurden (BURGD et al 1980). Es existieren zwei Unterklassen des Ig A-Moleküls: IgA1 und IgA2. Ig A im Knochenmark, Plasmazellen und Serum besteht zu 90 % aus IgA1. IgA in Sekret und in testinalen Plasmazellen besteht zu gleichen Teilen aus IgA1 und IgA2. Bei einigen Patienten mit IgA Mangel könnte es möglich sein, daß IgA2-produzierende Plasmazellen im Darm vorhanden sind und der scheinbare Mangel von Serum IgA nur

den IgA1-Anteil betrifft (ANDRÉ et al 1978). In den meisten Fällen fehlen jedoch beide Unterklassen.

Die Tatsache, daß nur einer von eineiigen Zwillingen betroffen war, weist auf die Beteiligung von Umweltfaktoren hin (HUNTLEY & STEPHENSON 1968).

Diagnose

Bis heute ist für Ig-A-Mangel noch kein eindeutiger Erbgang beschrieben worden, er soll entweder AR oder AD vererbt werden. CUNNINGHAM-RUNDLES et al (1983) vermuten, daß Patienten mit IgA und IgG2 Defekt eventuell heterozygot für AT sein können, da hier eine hohe Rate an lymphoretikulären Malignomen vorkommt und ferner die Genfrequenz für AT 1% in der Bevölkerung beträgt. Noch gibt es keinen Heterozygotentest für AT.

Die Geschlechtsverteilung beim IgA-Mangel ist M1 : F2. Die Häufigkeit scheint in verschiedenen Völkergruppen unterschiedlich zu sein. In Schweden und Finnland zum Beispiel ist die Häufigkeit 1:670 bzw. 1:396 (BACHMANN 1965; KOISTINEN, 1975), in den USA 1:3024, in Norwegen 1:1255 und in Frankreich 1:3040 (CASSIDY et al 1969; FROMMEL et al 1973; NATVIG et al 1971). Unter anderem ist die Tatsache, daß der IgA-Mangel kein homogener Immundefekt ist, verantwortlich dafür, daß ein Heterozygotentest unmöglich ist. Auch eine pränatale Diagnose ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich. Das Fehlen oder die reduzierte Menge an Serum Ig A kann nicht als einziges diagnostisches Kriterium eines selektiven IgA-Immundefektes angesehen werden. Normalerweise kann die Diagnose nach dem 1. Lebensjahr gestellt werden. Immunoephelometrie und Elektroimmuno-

diffusion eignen sich als sensible Methoden, um IgA quantitativ bestimmen zu können, welches niedriger als 1-2 mg/dl ist. Wichtig ist auch die Bestimmung der sekretorischen Komponente von IgA, z.B. in der Tränenflüssigkeit. Eine zusätzliche Quantifizierung von IgG, IgM und IgE sollte aus den schon genannten Gründen durchgeführt werden, auch als klinische Routine-Untersuchung für Kinder mit häufigen respiratorischen oder intestinalen Infektionen. Erwiesenermaßen liegt nämlich zwischen Symptombeginn und Diagnose eines IgA-Defektes ein ziemlich langes Interwall. BURGIO et al (1980) fanden heraus, daß der Durchschnitt hier 1,5 Jahre beträgt, die Variationsbreite liegt zwischen 0,5 und 6 Jahren. Während dieser Zeit wurde bei 10 von 35 Patienten eine unnötige und potentiell gefährliche Behandlung mit γ -Globulin Injektionen durchgeführt (da im Serum von IgA-Mangel-Individuen zum Teil Immunglobulin-Antikörper vorhanden sind und anaphylaktische Reaktionen auslösen können (BJERNUM & JERSILD 1971)).

Therapie

Bei Patienten mit IgA Mangel ist nachgewiesen worden, daß nach multiplen Bluttransfusionen Isoantikörper gegen das fehlende IgA-Protein gebildet werden. Daher ist vorgeschlagen worden, nur IgA-freie Immunglobulin-Präparate zur Therapie zu verwenden. Aber noch aus einem anderen Grund ist die Substitution des fehlenden IgAs durch Plasmagabe, Serum- oder IgA-Konzentrat umstritten, da i. v. gegebene IgA Moleküle nie an der Mukosaoberfläche erscheinen (es ist bekannt, daß nur IgA, welches lokal produziert worden ist, auch durch die Mukosazellen sekretiert wird).

Bei einem kombinierten Mangel an Ig A/Ig G 2, welcher mit Infektionen einhergeht, hat sich eine Immunglobulin-Substitution als erfolgreich erwiesen (OXELIUS et al 1981; OXELIUS 1974, HANSON et al 1982b).

Neben der i.v. Substitution wurde 1983 von MATSUMOTO et al die Wirksamkeit einer oralen Gabe von gereinigtem sekretorischen IgA bei 2 Patienten mit Ig A-Mangel bezüglich schwer zu behandelnder Diarrhoe beschrieben. Sie soll auch einen Effekt auf persistierende intestinale Infektionen durch Polioviren haben. Die sekretorische Ig A Komponente ist deshalb für eine orale Gabe geeignet, da sie relativ widerstandsfähig gegenüber einer Proteolyse ist, verglichen mit dem Serum-Gegenstück.

Die symptomatische Therapie besteht aus der Gabe von Antibiotika für akute respiratorische Infektionen und einer Diät für intestinale Komplikationen, d.h. einer Meidung von Gluten. Glücklicherweise können mit der Zeit andere Immunmechanismen das fehlende IgA substituieren. So können sogar Ig M oder Ig G als "sekretorisches IgM" oder "sekretorisches IgG" auf die Mukosaoberfläche sekretiert werden. Deshalb gibt es weniger Infektionen im Alter. Zum Schluß sollten Patienten mit allergischen Manifestationen vor Ag-Exposition geschützt werden, vor zu erwartender Exposition mit Dinatrium Cromoglycin behandelt werden. Nach Exposition gegenüber pathogenen Antigenen ist die Gabe von Antihistaminika indiziert.

4.6 SELEKTIVER DEFECT VON IG-KLASSEN ODER SUBKLASSEN

Neben dem isolierten IgA-Mangel sind auch Mängel an anderen Immunglobulinklassen beschrieben worden. Hervorzuheben sind hier besonders der selektive IgG und IgM-Mangel.

Selektiver IgG-Mangel

Die Normalkonzentrationen der verschiedenen Ig-Klassen im Serum variieren stark bei Erwachsenen und Kindern. Es ist bekannt, daß die Konzentrationen in der Kindheit niedriger als im Erwachsenenalter sind, und daß das Alter bis zu dem der Spiegel des Erwachsenen erreicht ist, von Klasse zu Klasse variiert. So wird zum Beispiel der Erwachsenen Spiegel beim IgG nicht vor der Pubertät erreicht. Die vier verschiedenen Ig-Unterklassen fallen in den ersten 3-6 Monaten nach der Geburt ab und steigen danach mit dem Alter an (MORELL et al 1972; OXELIUS 1979b). OXELIUS (1979b) untersuchte 162 gesunde Kinder bezüglich ihrer Serum-IgG-Konzentrationen und stellte fest, daß 12-21 % der Kinder über 7 Jahre kein IgG 4 hatten, woraus man schließen kann, daß der IgG 4-Mangel bei gesunden Individuen relativ häufig zu sein scheint. Patienten mit Immundefekten wiesen in der Regel ein Fehlen mehrerer IgG-Unterklassen auf und der gesamte IgG-Spiegel war vermindert (RIVAT et al 1970; SCHUR et al 1970; YOUNT et al 1970; OXELIUS 1974). Von OXELIUS (1974) wird eine Familie mit chronischen respiratorischen Infektionen und

kombiniertem IgG 2 / IgG 4 Mangel beschrieben. Bei 2000 Patienten mit rezidivierenden Infektionen konnte in 2,25% der Fälle ein IgG 2 / IgG 4 Mangel festgestellt werden (OXELIUS 1979b). Ig G 1 und Ig G 3 waren meistens erhöht und bewirkten zum Teil sogar eine Erhöhung des Gesamt-IgG. Vermutlich ist die Erhöhung auf kompensatorische Mechanismen zurückzuführen.

Ein IgG 2 / IgG 4 Mangel ist auch in Kombination mit Ig A-Verminderung beschrieben worden (OXELIUS et al 1981). FREIJUD et al (in Druck) beschreibt einen isolierten IgG 2-Mangel in Zusammenhang mit rezidivierender Otitis. Beim selektiven IgG 3-Mangel scheinen Infektionen der Lunge das größte Problem darzustellen (OXELIUS 1984). Hier betrug die Häufigkeit des IgG 3-Mangels bei 2000 Patienten mit rezidivierenden Infektionen 1,45 % (OXELIUS 1979b).

Auch bei SLE, juvenilem Diabetes mellitus sowie AT und idiopathischer thrombocytopenischer Purpura sind selektive Verminderungen der IgG-Unterklassen nachgewiesen worden (OXELIUS et al 1981, MORELL et al 1984; OXELIUS et al (in Druck); OXELIUS & SJÖBLAD (in Druck)).

Genetik

Das IgG-Muster eines Individuums ist ererbt. OXELIUS et al (1983) stellten fest, daß 19 Mütter, deren Kinder an schwerer Streptokokken-Septikämie litten, signifikante Mängel von IgG 1, IgG 2 und IgG 3 aufwiesen, verglichen mit einer Gruppe von Müttern mit gesunden Kindern.

Diagnostik

Patienten mit Ig-G-Untergruppen-Mangel können eine normale Menge an Gesamt-IgG aufweisen, was die Diagnose erschwert. Die Erkennung eines selektiven Mangels bei diesen Patienten kann durch Tests mit spezifischen anti-IgG-Antisera erreicht werden, da zwischen den einzelnen Untergruppen antigenetische Unterschiede in den schweren Polypeptidketten bestehen.

Da die IgG-Unterklassen in verschiedenen Mengen im normalen Serum vorhanden sind, mit relativen Konzentrationen von 60 - 70 % für IgG1, 14-20 % für IgG2, 4-8 % für IgG3 und 2-6 % für IgG4 (STEINBERG et al 1973), sollte bei einem verminderten Gesamt-IgG ein IgG 1-Mangel angenommen werden. IgG 2 und IgG 3-Verminderungen können bei Patienten mit niedrigem bis normalem Serum IgG angenommen werden. Auch bei erhöhtem Gesamt IgG können Unterklassen fehlen, ebenso wenn eine beschränkte Heterogenität von IgG durch Serum-elektrophorese nachgewiesen wird oder ein spezifischer Mangel an AK im Serum besteht (HAMMARSTRÖM et al 1984).

Da Serum IgG-Spiegel mit dem Alter ansteigen, sollten bei unklaren Ergebnissen die Untersuchungen in Zeitabständen wiederholt werden.

Eine pränatale Diagnostik eines IgG-Mangels ist vermutlich nicht möglich. Die IgG-Synthese beginnt zwar intrauterin, die produzierte Menge ist jedoch verschwindend gering, wenn man die Menge betrachtet, welche von der Mutter stammt. Einen weiteren Beweis

für einen passiven Transfer von IgG 4 über die Placenta lieferte OXELIUS (1979b) welche feststellte, daß im Nabelschnurblut von Feten IgG 4 fehlte, wenn von der Mutter keines gebildet wurde.

Therapie

Wie bei allen Immundefekten mit abgeschwächter oder fehlender humoraler Immunität, ist auch hier die Langzeit-Ersatztherapie mit Immunglobulinen die Therapie der Wahl. Die i.v. Therapie erwies sich der i.m. Therapie überlegen. Früher stellte ein kombinierter Mangel von IgG 2/ IgG 4 im Zusammenhang mit einem IgA-Mangel eine Kontraindikation für die Ersatztherapie dar, inzwischen wird der Nutzen der Therapie jedoch größer als das Risiko einer möglichen Sensibilisierung angesehen (OXELIUS 1974; HANSON et al 1979; OXELIUS et al 1981; EIBL 1984; MORELL et al 1984; OXELIUS (im Druck)).

Selektiver IgM-Mangel

Der selektive IgM-Mangel tritt in der Normalbevölkerung mit einer Häufigkeit von 0,03 % auf. Ein Screening von Krankenhaus-Patienten zeigte eine Inzidenz von 0,1 - 1,0 % (HOBBS et al 1967; CASSIDY & NORDKY 1975). Der schwere Mangel (d.h. weniger als 10% des Normalwertes) ist mit einer Meningokokkämie, atopischen Hautläsionen und anderen schweren, z.T. rezidivierenden bakteriellen und viralen Infektionen assoziiert (HOBBS et al 1967; KELLEY et al 1970; FAULK et al 1971). Auch Todesfälle sind beschrieben worden (SANAL et al 1984).

Ätiologie

Der selektive IgM-Mangel ist sehr schwer erklärbar, da die Ig M-Synthese und Sekretion der IgG und IgA-Produktion vorausgeht. Daß kein Defekt in der IgM-Biosynthese oder Sekretion vorliegt, wiesen LEVITT & COOPER (1980a) nach, indem sie zeigten, daß die Lymphocyten eines Patienten nach Stimulation mit *E.coli* Lipopolysacchariden in vitro zur Sekretion von IgM fähig waren. Eine mögliche andere Ursache könnte die selektive Suppression der IgM-spezifischen Plasmazell-Ausbildung durch T-Lymphocyten sein. Eine solche Suppression ist für IgA (WALDMANN et al 1976, ATWATER & TOMASI 1978; LEVITT & COOPER 1980b) und Ig E (TAKATSU 1976) nachgewiesen worden. Unterstützt wird diese Annahme auch durch die Tatsache, daß die T-Zellen des Patienten die Bildung von IgM-Plasmazellen zu hemmen schienen, wenn sie mit alloogenetischen PWM-stimulierten B-Zellen gemischt wurden (LEVITT & COOPER 1980a).

Die B-Zellen des Patienten wandelten sich nach Kontakt mit alloogenetischen T-Zellen jedoch zu einem großen Teil in IgM-Plasmazellen um (LEVITT & COOPER 1980a). Eine weitere Erklärungsmöglichkeit wäre eine insuffiziente T-Helfer-Population. Zu erwähnen ist noch, daß ein IgM-Mangel nicht immer primär sein muß. Patienten mit Gluten-Enteropathie können einen Ig M-Mangel haben, welcher durch Therapie mit glutenfreier Diät hervorgerufen wurde (HOBBS & HEPNER 1968).

Genetik

Serum IgM Spiegel werden möglicherweise durch Gene auf dem X-Chromosom reguliert. Frauen, ebenso wie Männer mit einem zusätzlichen X-Chromosom bilden gewöhnlich größere Mengen an Serum-IgM als normale Männer (RHODES et al 1969; SILVER et al 1973). Es sind jedoch auch autosomale Chromosomenanomalien mit selektivem IgM-Mangel beobachtet worden (HADDAD et al 1969; ØSTERGAARD 1973). Chromosomenanomalien sind allerdings nicht zwangsläufig (LEVITT & COOPER 1980). SANAL et al (1984) beschreiben zwei Geschwister (Bruder und Schwester), deren Eltern Cousins ersten Grades und gesund waren. Drei weitere Geschwister waren gesund, eine Schwester starb an Leukämie. Diese Familienanamnese weist stark auf eine AR-Vererbung hin. Chromosomenuntersuchungen lagen nicht vor. Der Ig-M-Mangel scheint jedoch nicht an einen bestimmten HLA-Typ gekoppelt zu sein, da eine gesunde Schwester mit normalem Serum IgM den gleichen Haplotyp wie die zwei Patienten aufwies.

Diagnostik

Die Synthese von IgM kann in der fetalen Leber bereits in der 12. Schwangerschaftswoche nachgewiesen werden, geringe Mengen an IgM sind zu dieser Zeit im fetalen Blut nachweisbar. Da IgM nicht wie IgG von der Mutter auf den Feten übertragen wird, bietet sich eventuell eine prä-natale Diagnosestellung durch fetale Blutentnahme an.

Für die sonstige Diagnostik gelten die gleichen Bedingungen, wie beim IgG-Mangel, d.h. den Nachweis von IgM mit spezifischen anti-IgM-Antisera.

Therapie

Die Therapie der Wahl ist auch hier die Gabe von Gammaglobulin.

4.7 LEICHTKETTENEDEFEKTE

Klinik

In der Regel beträgt das Verhältnis K zu λ Leichtkette $1,8 \pm 0,3$, d.h., 65 % zu 35 % (SKVARIL et al 1976). Es ist gestört bei Patienten mit Immundefekten, welche ein kongenitales oder erworbenes Ungleichgewicht der Synthese aufweisen (BARANDUN et al 1976; BERNIER et al 1972; ZEGERS et al 1976).

BERNIER et al (1972) fanden bei einer Patientin (ein Kind blutsverwandter Eltern) mit rezidivierenden Infekten und Diarrhoe eine verminderte Konzentration der Leichtkette vom Typ K, zusätzlich waren Ig A und Ig E vermindert. Es lag ein partieller Albinismus und ein intestinaler Lactase Mangel vor, die Eosinophilen fehlten völlig.

ZEGERS et al (1976) beschreibt einen Patienten mit Fehlen der K-Ketten, cystischer Fibrose, Malabsorption, Diabetes und Ig A Mangel. Die Schwester dieses Patienten wies ebenso eine cystische Fibrose auf und einen K-Ketten Mangel.

BARANDUN et al (1976) beobachtete 2 Patienten mit wiederholten gastrointestinalen Infektionen und einem zeitweisen Vitamin B 12 Mangel mit perniziöser Anämie, therapierbar durch Vitamin B 12. Der eine Patient wies einen Mangel an λ ; der andere an K-Ketten auf.

Die Patienten können sowohl normale Konzentrationen an Ig-Globulinen, eine Verminderung individueller Ig-Klassen, z.B. Ig A (ZEGERS et al 1976) oder Ig A und Ig E (BERNIER et al 1972) oder eine Hypogammaglobulinämie aufweisen (BARANDUN et al 1976).

Ätiologie

Die Ursache dieses Defektes ist weitgehend ungeklärt. ZEGERS et al (1976) konnten keine Antikörper gegen K-Ketten nachweisen, was eine Unterdrückung der Synthese der K-Ketten durch mütterliche AK in der fetalen Entwicklung unwahrscheinlich macht. Die λ -Ketten erwiesen sich als polyklonal, ebenso die schweren Ketten, wie man aus der normalen Verteilung von Immunglobulin Subklassen im Patientenserum ersehen kann. Diese 2 Argumente sprechen für einen genetischen Defekt, eventuell einen Defekt der für die K-Ketten kodierenden Chromosomen Region.

Die Möglichkeit eines Strukturdefektes ist nicht auszuschließen. Der von ZEGERS et al (1976) beschriebene Patient könnte einen homozygoten Status eines anormalen K-Gens haben und die Eltern könnten heterozygot für dieses Gen sein, welches rezessiv ist, da die K/ λ Rate der Eltern nicht verändert war. Dagegen spricht jedoch der niedrige, aber nachweisbare Level der K-Ketten der Schwester. Es kommt also wahrscheinlich eher ein Regulationsdefekt als Ursache in Frage (ZEGERS et al 1976). Eine andere Möglichkeit für die verminderte K/ λ Rate könnte die Deletion eines strukturellen K-Ketten-Gens sein. Die Synthese der wenigen Immunglobuline wäre dann das Produkt des zurückgebliebenen Gens (BERNIER et al 1972). Ein Defekt des Regulatorgenes als Ursache erscheint einleuchtender. Ein weiteres Argument dafür ist, daß die radioaktive Markierung von K und λ Molekülen für eine gleichlange Lebensdauer der beiden spricht. Auch das weist auf eine Syntheseverminderung hin und spricht gegen eine strukturelle Abberation (BERNIER et al 1972).

Die vierte Möglichkeit ist eine Transkriptionsabweichung der K-Kette, welche die Region der Disulfidbrücken zwischen den leichten und schweren Ketten betrifft und eine Verbindung der Ketten unmöglich macht. Wenn das der Fall wäre, müßte die Rate K/λ im Urin erhöht sein, sie war jedoch eher erniedrigt (BERNIER et al 1972).

Die Serumanalyse der Patientin und ihrer Familie (bis auf den Vater) mit dem genetischen Marker für die K-Kette brachte keinen Hinweis auf einen Strukturgendefekt (BERNIER et al 1972).

Die Chromosomenanalyse ergab nichts, ebenso die Tests an 40 Patienten mit cyst. Fibrose, um eine eventuelle Assoziation zu finden (ZEGERS et al 1976). Auch der mögliche Zusammenhang der anderen Krankheitsbilder mit dem K-Ketten-Mangel bzw. dem Fehlen ist ungeklärt.

Diagnostik

Die Entdeckung Heterozygoter ist bisher noch nicht möglich. Eine pränatale Diagnose müßte möglich sein durch Fetoskopie und Nachweis verminderter K oder λ Ketten der Immunglobuline. Die Synthese von Ig M und Ig G in der fetalen Leber kann in der 12. Schwangerschaftswoche nachgewiesen werden und kleine Mengen Ig M und Ig A sind zu dieser Zeit im Serum zu entdecken. Ig G ist meistens mütterlichen Ursprungs.

Therapie

Vermutlich haben bestimmte schwere Ketten eine Präferenz für Leichtkettentypen um optimal zu funktionieren, d.h., Antikörper, welche von K-Ketten abhängig sind, wirken weniger

effektiv mit zwangsläufig substituierten λ Ketten. Die genauen physiologischen Unterschiede der beiden Leichtketten sind noch ungeklärt, sie erklären jedoch, warum AK gegen bestimmte biologische Antigene synthetisiert werden können, gegen andere jedoch anscheinend nicht. Im allgemeinen besteht jedoch keine so große Infektionsgefahr wie beim Fehlen ganzer Immunglobulin-Klassen. BERNIER et al (1972) konnten durch Ig-Globulin Therapie eine Besserung des Zustandes einer Patientin erzielen.

4.8 IMMUNMANGELSYNDROM MIT NORMO- UND HYPERIMMUN- GLOBULINÄMIE

Die Erkennung eines AK-Mangels bei normalem Immunglobulin-spiegel ist schwierig für den Kliniker, da nach wie vor der einfachste Screening-Test für die humoralen Immundefekte die Quantifizierung von Immunglobulinen ist. Die Diagnose dieses ungewöhnlichen Immundefektes verlangt die Messung verschiedener Antikörper-Antworten auf eine Reihe von Antigenen. Man sollte deshalb die Diagnose auf Patienten beschränken, welche an unerklärlichen rezidivierenden Infektionen leiden und normale IgG, IgM und IgA-Spiegel haben sowie normale B- und T-Zell-Zahlen, jedoch nicht mit Synthese von Antikörpern auf verschiedene Antigene reagieren. Pränatal wäre eine solche Diagnosestellung durch fetale Blutentnahme möglich, da eine spezifische Antikörper-Antwort auf virale Infektionen in der 20. Schwangerschaftswoche erfolgen kann (SILVERSTEIN & LUKES 1962; ALFORD et al 1964). Über die Grundlage der Anomalie (welche sowohl ein unausgewogenes Verhältnis von T-Helfer zu T-Suppressorzellen oder ein intrinsischer B-Zell-Defekt sein kann) ist jedoch nichts bekannt. Ebenso weiß man nicht, ob eine Vererbung vorliegt. Verschiedene Patienten, welche die oben genannten Kriterien für eine Diagnosestellung erfüllen, sind beschrieben worden (BLECHER et al 1968; DAVIS 1973; ROTHBACH et al 1979; OCHS & WEDGWOOD 1980; SAXON et al 1980), aber teilweise nur wenig detailliert untersucht worden. Es ist möglich, daß einige der Patienten eigentlich einen IgG-Unterklassenmangel haben. Sie können, wie bereits erwähnt,

normale Serum IgG-Level aufweisen. Außerdem ist festgestellt worden, daß Patienten mit kombiniertem IgG 2 / IgG 4 Mangel spezifische Antikörper fehlen (OXELIUS 1974; HAMMARSTRÖM et al in Druck).

Da bei Patienten mit selektivem IgG-Unterklassen-Mangel eine Gammaglobulin-Ersatztherapie sinnvoll ist (SCHUR et al 1970), sollte eine Messung der IgG-Unterklassen in das Screening aller potentiell immundefekten Personen eingeschlossen werden.

4.9 IMMUNDEFEKTSYNDROM MIT THYMOM (GOOD-SYNDROM)

Seit vielen Jahren wird eine Verbindung zwischen Thymom und hämatopoetischer Insuffizienz angenommen (ROGERS BHG et al 1968). Da die Entfernung des Thymoms oft eine Besserung der hämatopoetischen Dysfunktion nach sich zieht, ist ein kausaler Zusammenhang zwischen Thymom und dem auftretenden Immundefekt angenommen worden. Diese Tatsache, zusammen mit fehlender familiärer Häufigkeit, weist auf einen erworbenen ID hin. Da das Krankheitsbild jedoch in die WHO-Klassifikation der primären ID (1983) aufgenommen wurde, soll hier ganz kurz darauf eingegangen werden. Gewöhnlich tritt das Syndrom bei älteren Personen auf (Durchschnittsalter 50 Jahre; 25-77 Jahre). Es ist häufig verbunden mit Autoimmunerkrankungen.

Bei ungefähr 10 % der Patienten wird eine Panhypogammaglobulinämie gefunden. Die Patienten haben einen Mangel an prä-B und B-Zellen (LITWIN 1979). Anscheinend ist die Stammzellentwicklung defekt. Obwohl die T-Suppressor-Zell-Aktivität erhöht ist, scheint sie nur ein begleitendes Phänomen der B-Zell-Dysfunktion zu sein (LITWIN 1979).

4.10 INFANTILE TRANSITORISCHE HYPOGAMMAGLOBULINÄMIE

Laut HAYAKAWA et al (1981) scheint das Auftreten der infantilen transitorischen Hypogammaglobulinämie recht häufig zu sein (6,6 % der Patienten mit primären Immundefekten), allerdings sind die damit verbundenen klinischen Probleme relativ unbedeutend. Auch die Zahl der in der Literatur beschriebenen Fälle ist gering. TILLER & BUCKLEY (1978) beschrieben nur 11 Fälle bei 10.000 Patienten, welche auf diesen Immundefekt untersucht wurden. Diese recht unterschiedlichen Angaben weisen auf die Schwierigkeiten hin, einheitliche diagnostische Kriterien zu finden und geeignete altersentsprechende Normwerte für IgG-Spiegel zu definieren. Da physiologischerweise die IgG-Spiegel des Neugeborenen in der 3.-6. Lebenswoche sehr niedrig sind (Abfall des transplacental erworbenen mütterlichen IgG und noch nicht ausreichend vorhandene kindliche Immunglobulinproduktion) ist es schwierig, den Immundefekt von dem physiologisch normalen Phänomen abzugrenzen.

Trotz dieser Schwierigkeiten sind drei Patientengruppen mit transitorischer Hypogammaglobulinämie beschrieben worden. Die erste Gruppe setzt sich aus Kindern zusammen, welche Verwandte mit Immundefekt haben (SOOTHILL 1968; RIEGER et al 1977). Besonders die Hypogammaglobulinämie der Mutter führt unweigerlich zu demselben Defekt des Neugeborenen, bedingt durch den Wegfall des transplacental erworbenen Ig G. Die zweite Gruppe sind Kinder mit rezidivierenden Infekten und verminderten Ig-Spiegeln, jedoch ohne Verwandte mit nachgewiesenem Immundefekt (RIEGER et al 1977; TILLER & BUCKLEY 1978; SIEGEL et al 1981). Außerdem sind Frühgeburten betroffen.

Die transplacentare Gabe von mütterlichem IgG beginnt normalerweise in der 20. Woche, der Anstieg wird durch die frühe Geburt unterbrochen.

In der Regel sind IgM und IgA-Spiegel normal und lediglich der IgG-Spiegel ist vermindert. Auf antigenetische Stimulation erfolgt meistens eine gute Antikörper-Antwort. Die Anzahl der zirkulierenden B-Zellen ist normal, die B-Zell-Antwort nach T-Zell-abhängiger Stimulation mit PWM ist vermindert, was auf einen Mangel an T-Helferzellen hinweist. Die B-Zellen scheinen funktionell intakt zu sein (SIEGEL et al 1981).

Das Syndrom repräsentiert möglicherweise eine verzögerte Reifung der humoralen Immunantwort. Gewöhnlich normalisieren sich die Ig-Spiegel im 1. - 2. Lebensjahr. Die zweite Hypothese geht davon aus, daß bei Patienten mit häufigen Infektionen, die in nicht ausreichender Menge produzierten Immunglobuline durch den Infektionsprozess kontinuierlich verbraucht werden und deshalb normale Gammaglobulinwerte nicht erreicht werden können.

Da alle Patienten spontan genesen, besteht bezüglich der Therapie dieses Immundefektes keine einheitliche Meinung. Eine Immunglobulinersatztherapie wird nur bei schweren, rezidivierenden Infektionen und lang persistierender Hypogammaglobulinämie angewandt.

Andere Typen von primären Immundefekten können sich in der frühen Kindheit in genau der gleichen Form manifestieren wie die kindliche Hypogammaglobulinämie. Daher ist zur Abgrenzung eine genaue Nachprüfung von Antikörperantworten auf bestimmte Antigenstimulationen, Nachweis von funktionell intakten B-Zellen, Überprüfung der T-Zell-Funktion sowie eine Langzeitüberwachung unerlässlich.

4.11 VARIABLE IMMUNDEFEKT SYNDROME

Der "common variable" Immundefekt (CVID) setzt sich zusammen aus einer heterogenen Gruppe von Erkrankungen, die eine Hypogammaglobulinämie, normale oder verminderte Zahlen, zirkulierender B-Lymphocyten und vereinzelt verminderte Antworten von T-Zellen auf Mitogenstimulation gemeinsam haben. Der Immundefekt ist variabel, sowohl bezüglich des Beginns der Erkrankung, als auch bezüglich des klinischen und immunologischen Bildes.

Klinik

Die klinischen Symptome treten selten vor dem sechsten Lebensjahr auf, zum Teil sogar erst in der zweiten oder dritten Lebensdekade und bestehen zunächst vorwiegend in einer erhöhten Empfänglichkeit für Infektionen, rezidivierenden und chronischen Atemwegsinfektionen, paranasaler Sinusitis, Bronchitis und in 100% der Fälle Pneumonien (ROSEN 1974). Jeder Patient mit chronisch-progressiven Bronchiektasien sollte verdächtig sein, an CVID zu leiden (DUKES et al 1978). Es besteht eine erhöhte Inzidenz von Tbc, Pilzinfektionen und interstitiellen Pneumonien, aufgrund von *Pneumocystis carinii*-Organismen. Im Gegensatz zur Brutonschen Agammaglobulinämie tritt bei der Hälfte der Patienten eine Sprue-ähnliche Erkrankung mit Diarrhoe, Malabsorption, Steatorrhoe und einer Enteropathie mit Proteinverlusten auf (AMENT et al 1973; HERMANS et al 1976; KRIEGER et al 1980). Diese gastrointestinalen Anomalien können verbunden sein mit schwerer bakterieller Superinfektion, jejunaler Villi-Atrophie oder intestinaler,

nodulärer lymphatischer Hyperplasie (HERMANS et al 1966; KRIEGER et al 1980). Die lymphatische Hyperplasie führt bei starker Ausprägung zu multiplen Füllungsdefekten im Rö-Bild bei der Kontrastmitteldarstellung (KRIEGER et al 1980), was ebenso wie die Endoskopie einen wichtigen Teil der Diagnostik darstellt, die im Fall von gastrointestinalen Symptomen frühzeitig und regelmäßig durchgeführt werden sollte, um Fehldiagnosen, wie Polyposis, malignes Lymphom, Enterokolitis oder Sprue zu vermeiden und Malignome frühzeitig zu entdecken (KRIEGER et al 1980). Häufig ist die intestinale Biopsie jedoch normal. Infektionen mit *Giardia lamblia* sind häufig und scheinen verantwortlich zu sein für viele gastrointestinale Komplikationen.

An hämatologischen Erscheinungen treten in ca. 5 % der Fälle eine perniziöse Anämie auf, eine hämolytische Anämie sowie eine Anämie aufgrund einer Folsäure und Vitamin B 12 Malabsorption, ebenso eine Leuko- und Thrombozytopenie.

Über 25 % der Patienten haben eine Spleno- oder Hepatosplenomegalie und/oder Lymphadenopathie. Es besteht in einigen Fällen (ebenso wie bei der Brutonschen Agammaglobulinämie) eine nicht deformierende Polyarthrit und Polyarthralgie, welche gut auf eine γ -Globulin-Therapie anspricht (COLLINS & ELLIS 1965). In 10 % der Fälle kommt es zu einer Dermatomyositis und anderen Immunerkrankungen, wie rheumatischer Arthritis, systemischem Lupus Erythematoses und idiopathischer Thrombocytopenia Purpura. Eine weitere charakteristische Eigenschaft ist das häufige Auftreten von nicht verkäsenden Granulomen in Lunge, Milz, Leber und Haut (ZINNEMAN

et al 1954; PEARCE & PERINPANROYAGAN 1957). Eine erhöhte Inzidenz von Amyloidose, hämolytisch-urämischem Syndromen und in 15 % der Fälle von Malignomen (besonders reticulo-endothelialen Tumoren) ist beschrieben worden.

BERNATOWSKA et al (1984b) konnten bestimmte phänotypische Ausprägungen des CVID bei 4 Kindern feststellen, u.a. mangelnde Größe und Gewicht, Microcephalie, fliehende Stirn mit hohem Haaransatz, mongoloide Anordnung der Lidfalten, knollige Nase und Syndaktilie der Zehen sowie eine leichte geistige Retardierung.

Immunologie

Die immunologischen Befunde zeigen nicht ganz so niedrige Serum-Level der Immunglobuline wie bei der Brutonschen Agammaglobulinämie. Ig G ist meist niedriger als 500 mg/100 ml. Es sind normale bis leicht erhöhte Level von IgD und IgE beschrieben worden. Die Immunelektrophorese zeigt manchmal eine beschränkte Heterogenität der Ig-G-Fraktion und ein anormales Lambda/Kappa Leichtketten-Verhältnis. Plasmazellen werden in den Lymphknoten, Knochenmark und Milz selten gefunden, dafür aber in der intestinalen Lamina propria. Atrophische Lymphfollikel oder lymphatische Hyperplasie kommen in den Lymphknoten vor. Isohämagglutinin Titer sowie Antikörper-Reaktionen auf verschiedene Antigene sind vermindert. Nachweislich sind Autoantikörper und ein positiver Rheumafaktor gefunden worden. Eine fehlende Hautreaktion in über 50 % der Fälle, und eine fehlende allogenetische Hauttransplantat-Abstoßungsreaktion weisen auf eine T-Zell Anomalie hin. Die T-Zell-Zahl kann vermindert sein, ist aber gewöhn-

lich normal. Die Proliferationsreaktion auf Mitogene (PHA und Concanavallin A) kann ebenso erniedrigt sein (WEBSTER & ASHERSON 1974; GEHA et al 1976; DE LA CONCHA et al 1977; MARSHALL et al 1977; GUPTA & GOOD 1977; CUNNINGHAM-RUNDLES et al 1981, 1982).

Es gibt eine ganze Reihe von zugrundeliegenden immunologischen Defekten:

- a) Unfähigkeit der B-Zellen, sich zu Plasmazellen zu differenzieren (COOPER et al 1971; SIEGAL & GOOD 1977);
- b) Unfähigkeit der B-Zellen, Immunglobulin nach Stimulation mit B-Zell-Aktivatoren zu synthetisieren.
- c) Unfähigkeit der B-Zellen intrazellulär gebildete Antikörper zu sekretieren (GEHA et al 1974a; WU et al 1975).

Weiterhin wurde eine Unfähigkeit, Immunglobulin zu glykosylieren (CICCIMARA et al 1976), festgestellt. Daneben werden anormale Immunglobulin-Moleküle mit vermindertem Molekulargewicht synthetisiert.

Ätiologie:

Zugrunde liegen den vorher beschriebenen Defekten verschiedene Ursachen, die z.T. erwiesen, z.T. noch spekulativ sind. In Frage kommen hier

- a) eine Hyperaktivität der T-Suppressorzellen, welche die B-Zell Reifung und die AK-Bildung hemmen. Sie wurde dadurch nachgewiesen, daß normale mit PHA stimulierte Lymphocyten in einer gemeinsamen Kultur mit CVID-Lymphocyten signifikant in ihrer proliferativen Antwort auf PHA gehemmt werden (BERNATOWSKA et al 1984a).

Eine Minderung der Synthese von Immunglobulinen durch normale B-Zellen trat nach Kultivierung mit CVID-T-Lymphocyten auf (WALDMAN et al 1974, 1978, 1980a). Eine erhöhte T-Suppressor-Aktivität wurde auch von WU et al (1973a), SIEGAL et al (1976, 1978), HEILMANN (1984); REINHERZ et al (1981b), SCHWARTZ SA. et al (1977), nachgewiesen.

- b) Versagen der T-Helfer-Funktion (GEHA et al 1974; WALDMAN et al 1978; MORITO et al 1980)
- c) ein intrinsischer Defekt der B-Zellen selbst, nachweisbar dadurch, daß selbst in Anwesenheit von normalen T-Helfer-Zellen keine Differenzierung zu Plasmazellen stattfand und eine verminderte proliferative Reaktion auf Mitogene (PWM) in vitro bestand.
- d) eine Änderung der T/B Lymphocytenrate mit Einfluß auf die Immunglobulin-Produktion (ASHERSON et al 1979). Ergebnisse von CUNNINGHAM-RUNDLES et al (1982) sprechen gegen diese Ursache, was darauf hinweist, daß es sich eher um einen funktionellen, als um einen numerischen Defekt handelt.
- e) fehlende Rezeptoren der B-Zellen
- f) Serum-Inhibitoren, die die B-Zell Reifung hemmen, nachweisbar insofern, als CVID-Lymphocyten normale Mengen von Immunglobulin in Anwesenheit von normalem Serum sekretierten (HEILMANN G. et al 1984; WALDMANN et al 1976a; GEHA et al 1974a).
- g) lokale Suppressor-Einflüsse, die im lymphatischen Gewebe, aber nicht im peripheren Blut vorhanden sind.

h) Defekte Makrophagen/T-Zell Interaktion, ausgelöst durch:
(EIBL et al 1982 a, 1982b, MANNHALTER et al 1984)

- Defekt oder Fehlen der Unterklasse der Makrophagen, die für Interaktion mit T-Zellen verantwortlich ist
- Defekt bezüglich Verarbeitung und Präsentation von Antigenen und/oder Vorhandensein von 1a-Antigenen auf ihrer Oberfläche
- unreifen T-Zellen aufgrund fehlender Reifungsinduktion durch defekte Makrophagen
- Überschuß an Makrophagen mit Suppressor Funktion
- Fehlende Mediatoren (Interleucin I und II)

Die defekte Interaktion zwischen Makrophagen und T-Lymphocyten kann die erhöhte Inzidenz von Malignomen bei Patienten mit CVID erklären: Makrophagen spielen eine wichtige Rolle bei der Erkennung und Zerstörung von malignen Zellen (ADAMS & SNYDERMAN 1979) und eine Dysfunktion, kombiniert mit einer fehlenden Interaktion T-Lymphocyten/Makrophagen führt zu einem unehemmten Wachstum maligner Tumoren.

Eine einheitliche Ursache für den CVID läßt sich somit nicht nachweisen.

Eine Untersuchung peripherer Blut-Lymphocyten bei 40 Patienten mit B-Zell-Markern brachte folgende Ergebnisse (GREY et al 1971; COOPER et al 1971; SIEGAL et al 1971 PREUD'HOMME & SELIGMANN 1972; GAJL-PECZALSKA et al 1973; GEHA et al 1974a):

- 1/4 der Patienten hatten normale oder erhöhte B-Zell-Zahlen
- 1/4 der Patienten hatten eine Verminderung von Immunglobulintragenden Lymphocyten (d.h. weniger als 4 % der totalen Lymphocytenzahl)
- 1/2 der Patienten hatten eine Verminderung der zirkulierenden B-Zellen.

Diagnostik:

Diese uneinheitlichen Befunde zeigen, daß eine pränatale Diagnosestellung bis jetzt noch nicht möglich ist, ebenso wenig, wie ein sinnvoller Heterozygotentest. Die Geschlechtsverteilung beim CVID ist M1 : F1. Es wurden sowohl eine AD (FUCHS et al 1984), als auch eine AR (KAMIN et al 1968; BEALL et al 1980) Vererbung nachgewiesen. Zahlen über die Häufigkeit des CVID liegen nicht vor. Eine HLA-spezifische Verbindung ließ sich nicht nachweisen (FUCHS et al 1984).

FUCHS et al (1984) konnten eine erhöhte Proliferation von frisch isolierten T-Zellen nach Zugabe von Interleukin II (IL II) ohne Stimulation mit PHA nachweisen. Dieses Phänomen, was auf bereits in vivo aktivierte T-Zellen hinweist, zeigte sich bei CVID symptomatischen und asymptomatischen Familienmitgliedern. Es bietet sich somit als eine mögliche Screening-Methode für asymptomatische Patienten in einer Familie mit diesem Immundefekt an. Falls das der Fall wäre - was natürlich noch zu prüfen ist - ergäbe sich immerhin die Möglichkeit, Patienten vor Auftreten klinischer Symptome zu identifizieren.

Therapie

Als Therapie kommt eine Substitution mit γ -Globulin in Frage. Eine Plasma Therapie durch einen Spender alle 3-4 Wochen erwies sich als nützlich, ebenso eine spezifische Antibiotika-Behandlung hinzukommender Infektionen bzw. eine prophylaktische Antibiotikagabe. Giardia lamblia-Infektionen sprechen gut auf Metronidazol (Flagyl) an. Beim Auftreten von Granulomen zeigten Steroide einen guten Erfolg.

Eine Studie von WHITE & BALLOW (1985) ergab, daß bei 3 Patienten mit CVID mit exzessiver Suppressor-Zellfunktion nach einmonatiger oraler Gabe von Cimetidin (ein Antagonist des Histamin H₂-Rezeptors) eine deutliche Reduktion der Suppressor-Aktivität eintrat mit einer Senkung der Zahl der Suppressor-Zellen (T8+). Einer der 3 Patienten hatte einen deutlichen Anstieg der in vitro Immunglobulin Sekretion und der Serum Immunglobulin Konzentration. Beides war reversibel, nachdem das Medikament für 3 Monate abgesetzt worden war und reproduzierbar durch wiederholte Cimetidin Therapie. Bei den 2 anderen Patienten kann eventuell ein Defekt in der T-Helfer Funktion oder ein intrinsischer B-Zell -Defekt für den fehlenden Anstieg der Immunglobulin-Sekretion verantwortlich gemacht werden. Bei 2 Patienten mit CVID ohne erhöhte Suppressor-Zell Aktivität und Kontrollpatienten mit Duodenal-Ulcera ergab die Cimetidin Therapie keinen Unterschied bezüglich Immunglobulin Sekretion der Suppressor-Zell-Aktivität.

Verschiedene Autoren haben gezeigt, daß Histamin Typ II Rezeptorenantagonisten eine Reduktion der Suppressor-Zell-Aktivität und Zahl herbeiführen können. Es wäre wichtig, weitere Nachforschungen über eventuelle Therapiemöglichkeiten (auch bei anderen Immunerkrankungen, die mit gestörten Suppressor-Zell-Mechanismen einhergehen) von H₂-Antagonisten anzustellen, da diese Form der Therapie relativ benigne ist und möglicherweise guten Erfolg bringt.

5. PRIMÄRE IMMUNDEFEKTE MIT VORWIEGENDEM BEFALL DES T-ZELL-SYSTEMS

5.1 KOMBINIERTER IMMUNDEFEKT MIT VORHERRSCHENDEM T-ZELL-DEFEKT (NEZELOF SYNDROME)

Es liegen verschiedene Berichte über einen kombinierten Immundefekt mit normalen B-Zellen und Immunglobulinen im Blut vor (ALLIBONE et al 1964; NEZELOF et al 1964; SACREZ et al 1965; FIREMAN et al 1966; FULIGINITI et al 1966; LAWLOR et al 1974).

Die pathologischen Befunde bestehen in Thymusdysplasie mit fehlenden Hassall'schen Körperchen, schlechter kortikomedullärer Differenzierung und Strukturierung und fehlenden Teilungszentren. Diese Befunde entsprechen einem SCID. Charakteristische Unterschiede sind jedoch der graduelle Beginn des Syndroms und der variable Verlauf sowie das längere Überleben der Patienten, ebenso wie eine Lymphopenie mit verminderter zellulärer Immunität. Die Serum-Immunglobulinkonzentrationen sind variabel mit normalen oder erhöhten Serumspiegeln von wenigstens einer Immunglobulin-Klasse bei allen Patienten. Die Antikörpersynthese ist vermindert. Plasmazellen findet man in der rektalen Mukosa, in Lymphknoten und im Knochenmark.

Die Patienten leiden an Gedeihstörungen, chronischer Diarrhoe, oraler Candidiasis, rezidivierenden pulmonalen Infektionen und Hautinfektionen. Ein Thymusschatten fehlt im Röntgenbild. Das Syndrom ist auch bei Kindern mit kongenitalen Cytomegalievirus- und anderen kongenitalen viralen Infektionen beobachtet worden (SCHIMKE et al 1969).

Die Symptome beginnen ungefähr im 6. Lebensmonat, einige Patienten sind jedoch bis zum ersten Lebensjahr asymptomatisch. LAWLOR et al (1974), welche die 28 bis 1974 in der Literatur beschriebenen sowie 6 eigene Fälle analysierten, stellten fest, daß nur 8 von 34 Kindern älter als vier Jahre wurden.

Ein einheitlicher Erbgang ist nicht beschrieben worden, jedoch waren in der Hälfte der Fälle Geschwister oder nahe Verwandte betroffen. Von 34 Patienten waren 20 männlichen und 14 weiblichen Geschlechts. Bei 20 Patienten war in 11 Fällen ein AR, in 5 Fällen ein X-chromosomal rezessiver und in 4 Fällen kein Erbgang ersichtlich (BRETON et al 1963; FIREMAN et al 1966; NAHMIAS et al 1967; ROTHBERG & TEN BENDEL 1967; GREENBERG et al 1969; HITZIG et al 1971; LAWLOR et al 1974). Pränatal müßte die Diagnose teilweise durch fetale Blutentnahme und Bestimmung der Lymphocytenzahl gestellt werden können.

Zugrunde liegt dem Syndrom vermutlich ein Defekt der Stammzellentwicklung und Differenzierung des Knochenmarks.

Die Therapie ist primär auf Infektionsverhütung und Behandlung gerichtet. Da die Antikörper-Funktion trotz Anwesenheit von Immunglobulinen vermindert ist, ist die regelmäßige Injektion von Gammaglobulinen indiziert. Versuche, die zelluläre Immunität mit Transfer-Faktor, fetalem Thymus oder fetalen Lebertransplantationen wiederherzustellen, erwiesen sich als wenig erfolgreich (FULGINITI et al 1966; GREENBERG et al 1969; HITZIG et al 1971; PACHMAN et al 1973). Ebenso wie beim SCID ist hier vermutlich die Knochenmarkstransplantation die Therapie der Wahl.

5.2 PURIN-NUCLEOSID-PHOSPHORYLASE-MANGEL

Klinik

PNP ist ebenso wie Adenosin-Deaminase (ADA) ein Enzym im Purinabbau, welches die reversiblen Schritte Inosin-Hypoxanthin, Guanosin-Guanin und Xanthosin-Xanthin katalysiert. Das Fehlen von PNP bewirkt eine fortschreitende Dysfunktion der T-, z.T. aber auch der B-Lymphocyten. Einige Patienten haben eine exzessive und anormale AK-Produktion, eine Coombs-positive hämolytische Anämie, positive antinukleäre AK, positiven Rheumafaktor und eine monoklonale Gammopathie. Alle diese Tatsachen weisen auf Anomalien der T-Suppressor-Funktion hin. Die Zahl der Immunglobuline kann in vivo normal oder erhöht sein, die AK-Antwort nach Ag-Stimulation in vivo ist normal, ebenso die Zahl der B-Zellen im Blut und die Zahl der Plasma-Zellen im lymphatischen Gewebe, während die T-Zell-Antwort auf Mitogene und alloogenetische Zellen fehlt (SANDMAN et al 1977; GELFAND et al 1978; VIRELIZIER et al 1978).

Der klinische Beginn der Erkrankung liegt meistens zwischen dem 6. Monat und dem sechsten Lebensjahr und äußert sich in einer übermäßigen Empfänglichkeit gegenüber Infektionen, welche sogar bis zum Tod führen können.

Verschiedene Patienten scheinen zunächst immunologisch unauffällig zu sein. Eine progressive immunologische "Abnutzung", d.h. eine fortschreitende Lymphopenie tritt dann in den ersten Lebensjahren auf (BIGGAR et al 1978; STOOP et al 1979). Das anfängliche Vorhandensein von T-Zellen

kann darauf zurückzuführen sein, daß (im Gegensatz zu ADA) PNP Spiegel zusammen mit normaler T-Zell-Differenzierung ansteigen

Nicht immunologische Komplikationen sind Anämien, neurologische Anomalien (spastische Tetraplegie oder Ataxie und Tremor) und maligne Erkrankungen (B-Zell-Lymphom und Lymphosarkom (GIBLETT et al 1975; STOOP et al 1976, 1977; BIGGAR et al 1979; VIRELIZIER et al 1978; CARAPPELLA DE LUCA et al 1978; RICH et al 1979; AMMANN 1979; WATSON et al 1981).

Ätiologie

Man nimmt an, daß der Immundefekt auf die steigende Phosphorylierung von Guanosin und Desoxyguanosin mit einer intrazellulären Anhäufung von GTP und dGTP zurückzuführen ist. Diese Metaboliten hemmen die Ribonucleotid-Reduktase und verhindern dadurch eine Zellteilung (CHAN 1978; COHEN A. et al 1978; SIMMONDS et al 1978b). Deoxyguanosin hat besonders auf die T-Suppressor-Zellen einen schädlichen Effekt, weil sie sich schneller teilen als die anderen T-Zell-Untergruppen (GELFAND et al 1979a; DOSCH et al 1980). Unterstützt wird diese Annahme durch CARSON et al (1982), welche zeigten, daß der größere Immundefekt beim ADA-Mangel im Vergleich zum PNP-Mangel darauf zurückzuführen ist, daß das im ersteren Fall angehäuften dATP die T-Lymphocyten sofort zerstört, während dGTP nur schädlich auf sich teilende Zellen wirkt. DOSCH et al (1980) wiesen nach, daß die in vivo Gabe von Deoxyguanosin bei Mäusen in einem Verlust der T-Suppressor-Funktion resultiert.

Trotz allem ist die relative Aussparung der B-Zellen vom Immundefekt noch nicht ganz geklärt. Ein Grund ist vermutlich, daß gerade T-Zellen aktive Kinasen besitzen, welche Nucleoside in Nucleotide umzuwandeln vermögen, während die Aktivität der Nucleotidasen gering ist (CARSON et al 1977). Das fordert die Anhäufung von Deoxyribonucleotiden.

Bei den B-Zellen liegt dieser Sachverhalt genau umgekehrt (CARSON et al 1979), deshalb sind sie weitaus unempfindlicher gegenüber den cytotoxischen Einflüssen von Deoxyguanosin und daher weniger betroffen (SPAAPEN et al 1984).

Die Patienten akkumulieren große Mengen aller 4 Substrate der PNP in ihrem Urin und Blut (COHEN A. et al 1976). Da der enzymatische Block im terminalen Abschnitt der Harnsäurebildung lokalisiert ist, ist der Serumharnsäurewert erniedrigt und ebenso die Harnsäureausscheidung.

Genetik

Das Gen für PNP ist auf Chromosom 14 lokalisiert (RICCIUTI & RUDDLE 1973; FRANCKE et al 1976), die Vererbung des PNP-Mangels erfolgt AR. Genetische Varianten des Enzyms gibt es kaum (EDWARDS Y.H. et al 1971). Heterozygote haben normalerweise die Hälfte der normalen PNP-Aktivität in ihren Erythrocyten (GIBLETT et al 1975) während außer in zwei Fällen bei Homozygoten die PNP durch Gel-Elektrophorese oder Enzym-Tests nicht nachweisbar war. Bei der einen Ausnahme, welche eindeutig die Heterogenität der Erkrankung zeigt, handelt es sich um zwei Brüder aus Toronto. Bei ihnen war eine Restaktivität der PNP, jedoch mit abnormaler K_m vorhanden. Vermutlich sind diese

Brüder aufgrund der teilweise erhaltenen Enzymaktivität mit mehr als 10 Jahren die ältesten Überlebenden. Die Analyse der PNP der beiden nicht blutsverwandten Elternteile zeigte, daß die Brüder doppelt heterozygot für zwei verschiedene mutierte PNP Allele sind. So wies die PNP des Vaters eine elektrophoretische Anomalie und eine erhöhte Reaktionsbereitschaft mit anti-PNP-AK auf, während die PNP der Mutter reduziert war und keine elektrophoretische Anomalie zeigte. Das gleiche Phänomen wurde bei einem weiteren Patienten nachgewiesen, welcher ein elektrophoretisch verändertes Enzym besaß, das anders geartet war, als jenes des ebenso betroffenen Bruders (FOX et al 1977; OSBORNE et al 1977; WORTMANN et al 1978; GUDAS et al 1980; MC ROBERTS et al 1980).

Häufigkeit und Prognose

Zur Zeit sind 10 Kinder mit PNP Mangel in sieben Familien bekannt (GIBLETT et al 1975; HAMET et al 1977; STOOP et al 1977; BIGGAR et al 1978; CARAPELLA DE LUCA et al 1978; RICH et al 1979a; WATSON et al 1980).

Diagnostik

Für die pränatale Diagnose kommen derzeit folgende Möglichkeiten in Betracht: die Messung der Enzymmenge in kultivierten Fibroblasten der Amnionflüssigkeit oder direkt in fetalen Erythrocyten, die durch Fetoskopie gewonnen werden (SIMMONDS et al 1983), ferner die Messung des Purin-Spiegels in der Amnionflüssigkeit, da erwiesen ist, daß Guanosin, Inosin und ihre Deoxyformen in Plasma und Urin von betroffenen Individuen erhöht sind (WATSON et al 1982).

Letzteres steht im Gegensatz zum ADA-Defekt, bei dem Adenosin oder Deoxyadenosin in Plasma oder Amnionflüssigkeit eines betroffenen Fetus nicht entdeckt werden können und spiegelt vermutlich die Tatsache wieder, daß Adenosin-Verbindungen sofort von menschlichen Erythrocyten aufgenommen werden.

Heterozygote können durch Enzymtests entdeckt werden, da sie die Hälfte der normalen PNP-Aktivität in den Erythrocyten haben.

Therapie

Enzym-Ersatztherapie in Form von Erythrocyten-Transfusionen erwies sich bei 3 Patienten als erfolglos (AMMANN et al 1978; BIGGAR et al 1978). STOOP et al (1980) konnten jedoch mit der gleichen Therapie verschiedene positive Stoffwechselveränderungen sowie eine partielle Wiederherstellung der in vitro-T-Zell-Funktion erreichen. Klinisch war der Patient jedoch weiterhin empfänglich für Virus Infektionen mit schwerem oder protrahiertem Verlauf. Eine Antikörperbildung wurde nicht beobachtet.

In vitro Befunde bei kultivierten T-Lymphom-Zellen der Maus (CHAN 1978; COHEN et al 1978) oder PHA-stimulierten menschlichen Lymphocyten zeigten, daß die Zugabe von Deoxycytidin die toxischen Effekte von Deoxyguanosin verhindern kann (OCHS U.H. et al 1979). STOOP et al (1980) beobachteten nach 14-tägiger i.v. Gabe von Deoxycytidin eine Verminderung von dGTP in den Erythrocyten, jedoch keine Veränderung der immunologischen Parameter.

5.3 SCHWERER KOMBINierter IMMUNDEFEKT

Klinik

Der SCID umfaßt ein Spektrum von Erkrankungen, die durch die Unfähigkeit, normale zelluläre und humorale Immunantworten zu zeigen, charakterisiert sind.

Die Kinder mit SCID erkranken gewöhnlich in den ersten Lebensmonaten. Das herausragendste Kriterium für SCID sind Gedeihstörungen. Das Gewicht der Kinder liegt meist unter der dritten Perzentile, während das Längenwachstum unauffällig sein kann. Signifikanter Gewichtsverlust wird ab dem 3.-6. Monat deutlich, etwa zur gleichen Zeit, wie der Beginn von rezidivierenden Infektionen. Bakterielle Otitis media, Pneumonien und Sepsis sind beschrieben worden. Rezidivierende und persistierende orale und perianale Candidosen sind häufig. Durch Enteroviren ausgelöste Diarrhoe und Malabsorption führen ebenso wie durch *Pneumocystis carinii* ausgelöste Infektionen oft zur Diagnose.

Ein Hautausschlag tritt in den ersten Lebenstagen auf. Vermutlich ist er auf eine abortive GVHR aufgrund transplacentar erworbener mütterlicher Lymphocyten zurückzuführen (PARKMAN et al 1974; GEHA & REINHERZ 1983). Progressive Enzephalitis durch Slow-Virus Infektion führt zu schwerer Demenz, häufig mit Todesfolge.

Lymphatisches Gewebe und Tonsillen fehlen. Selten findet man jedoch sogar hyperplastisches Gewebe. Biopsisch sind die Lymphknoten kaum organisiert und enthalten große Mengen von Makrophagen. Die Prognose ist sehr schlecht. Der Tod tritt gewöhnlich vor dem 2. Lebensjahr ein.

Immunologie

Die meisten der betroffenen Kinder haben eine Lymphopenie (d.h. weniger als 1000 Lymphocyten pro mm^3). Die Zahl der reifen T-Zellen ist niedrig aber einige Patienten haben B-Lymphocyten, welche in vitro zusammen mit T-Lymphocyten normal erscheinen (GEHA 1976). Einige Patienten haben eine normale Anzahl von Lymphocyten, welche jedoch unreif sind (REINHERZ et al 1981a). Reife Zellen stammen meistens von der Mutter (GEHA & REINHERZ 1983). In den meisten Fällen findet man eine Hypogammaglobulinämie (GEHA et al 1974b).

Ätiologie

Die primäre Ursache für den SCID ist nur für SCID im Zusammenhang mit Adenosin-Deaminasemangel bekannt (CARSON et al 1978), für die anderen Formen wird von verschiedenen Autoren eine Vielzahl von Gründen angegeben: GRISCELLI et al (1978b) und FISCHER et al (1981) gehen davon aus, daß der Immundefekt aus einem selektiven intrinsischen T-Zell-Defekt resultiert und der B-Zell-Defekt sekundär auftritt. Diese Annahme wurde von anderen Autoren bestätigt (GEHA 1976; SEEGER et al 1976). Dieser Defekt kann mit Membrananomalien verbunden sein (GEHRZ et al 1980; TOURAINE et al 1978), oder häufiger durch einen Block oder eine Anomalie der T-Zell-Differenzierung verursacht sein (FUDENBERG et al 1971; FISCHER et al 1981b; REINHERZ et al 1981; GELFAND & DOSCH 1983). Eine inadäquate Zahl von T-Helfer-Zellen (BOYUM 1968; SEEGER et al 1976; TSYCHIYA et al 1983; EDWARDS et al 1984) wurde

bei einigen Patienten mit dem Immundefekt in Zusammenhang gebracht.

In einem Fall wurde eine erhöhte T-Suppressor-Zahl nachgewiesen (PAHWA et al 1980).

Auch ein Thymusdefekt (PYKE et al 1975; HONG et al 1976) oder eine defekte Stammzell-Differenzierung, die T- und B-Lymphocyten betrifft, kommen als Ursache in Frage (COOPER et al 1973; MEUWISSEN et al 1975). Daneben ist ein intrinsischer B-Zell-Defekt beobachtet worden (GEHA 1976; PASCHALL et al 1984).

Interferon als Inhibitor der Mitogen-induzierten Lymphoblastogenese wurde im Serum von sechs erkrankten Navajo-Indianerkindern nachgewiesen (JONES et al 1983). Neben vielen Substanzen kann auch Interferon die Lymphocytenstimulation hemmen (WALLEN et al 1975) und kommt so als möglicher Grund für den SCID in Frage. CONLEY et al (1984) nehmen an, daß der SCID das Ergebnis einer GVH-Reaktion sein kann, welche durch transplacentar übertragene mütterliche Lymphocyten ausgelöst wird.

Es ist erwähnenswert, daß in letzter Zeit verschiedene Autoren eine erhöhte Anzahl von natürlichen Killerzellen bei SCID fanden und z.T. zusätzliche morphologische und funktionelle Charakteristika von Killerzellen bei Blutlymphocyten entdeckten (LOPEZ et al 1979; BUCKLEY et al 1983; PETER et al 1984; SINDEL et al 1984). Diese Tatsachen geben Aufschluß über den möglichen Ursprung der NK-Zellen: entweder repräsentieren sie eine sehr unreife Form der T-Zellen oder entwickeln sich aus einer völlig getrennten Zellinie.

Genetik

Der SCID kann AR oder X-chromosomal rezessiv vererbt werden. Ca. 75 % der Patienten sind männlich. Das Erkrankungsrisiko beträgt für die AR-Form ca. 2 : 1.000.000 Lebendgeburten und 1 : 10.000 bei Ehen von Cousins 1. Grades (diese Annahmen basieren auf der geschätzten Genhäufigkeit von $1,5 \times 10^{-3}$ in den USA und Westeuropa). Für die X-chromosomal-rezessive Form beträgt die Häufigkeit 1 : 1.000.000. Sie tritt häufiger in den USA auf, während die AR-Form häufiger in Europa gefunden wird.

Diagnostik

Obwohl der zugrundeliegende biochemische Defekt des SCID nicht ganz eindeutig geklärt ist, kann der Immundefekt durch T-Zell-Funktionstests und phänotypische Untersuchungen der Lymphocyten festgestellt werden . (Auf die pränatale Diagnostik von SCID mit ADA-Mangel, "Bare-Lymphocyte-Syndrome" und retikulärer Dysgenese soll hier nicht eingegangen werden, da diese Syndrome später besprochen werden.)

Glücklicherweise wird in einer Familie immer die gleiche Art der immunologischen Dysfunktion, d.h. die gleiche Menge und Qualität von T- und B-Lymphocyten bei betroffenen Individuen beobachtet, was die Diagnose erleichtert. (LINCH et al 1983a)

LINCH et al (1983a) benutzten monoklonale Antikörper und fluorescent-aktivierte "Sorter", um Leukocyten in sehr kleinen Blutproben festzustellen. Mit dieser Technik konnten LEVINSKY et al (1982) durch Vergleich mit Normalwerten bei drei Risikofeten die Diagnose stellen.

DURANDY et al (1982,1983a)schlossen in zwei Fällen einen SCID aus und stellten in einem Fall die Diagnose mit Hilfe monoklonaler Antikörper.

Für die pränatale Diagnose ist der PHA-Stimulationstest nicht zu verwerfen. Er ist schwierig zu interpretieren, da die zu untersuchenden Proben sehr klein sind und eine starke "Hintergrundproliferation" der fetalen Blutzellen besteht. Ebenso ergibt die zell-vermittelte Lymphocytolyse (ein Test für die T-Zell-Funktion) nur in einem Drittel der Fälle ein klar positives Ergebnis (RAYFIELD et al 1980).

CEDERQUIST et al (1982) schlugen vor, die Amniozentese für die pränatale Diagnose zu verwenden, da das fetale IgM und IgA in der Amnionflüssigkeit nachgewiesen werden kann. LINCH & LEVINSKY (1983) widersprechen dem insofern, als einige SCID-Patienten fast normale Ig-Spiegel bei der Geburt aufwiesen und die Diagnose somit unzuverlässig ist.

Die pränatale Diagnose für SCID ist also in der Mehrzahl der Fälle möglich. Die einzige Variante des SCID, wo keine Diagnose gestellt werden kann, ist der Fall, in dem der Patient einen normalen Prozentsatz an T- und B-Lymphocyten hat, die Zellen jedoch nicht richtig funktionieren. Glücklicherweise ist das die seltenste Variante des SCID.

Therapie

KM-Transplantation

Therapie der Wahl bei SCID ist sicherlich die KM-Transplantation. Da diese Therapieform, die natürlich auch bei vielen anderen Immundefekten angewandt wird (siehe Tabelle 6a), die meisten ihrer Erfahrungen auf dem Gebiet der schweren kombinierten Immundefekte gemacht hat, soll an dieser Stelle

stellvertretend für alle Immundefekte etwas ausführlicher auf den momentanen Stand und die Problematik dieser seit knapp 20 Jahren bestehenden Therapieart eingegangen werden, bzw. kurz die Fortschritte der letzten Jahre zusammengefaßt werden.

Ziel der Transplantationstherapie ist es, für den Patienten die immunologische Kapazität durch Gabe von Vorstufen lymphatischer Zelllinien wiederherzustellen. Außer bei Patienten mit SCID muß zunächst das Immunsystem des Empfängers zerstört werden, um dann durch die Zellen des Spenders ersetzt werden zu können. Das geschieht effektiv durch Gabe von Cyclophosphamid und/oder durch Ganzkörperbestrahlung. Die Spenderzellen ($2-6 \times 10^8/\text{kg}$) werden dann i.v. infundiert. Ein Erfolg ist zu verzeichnen, wenn 2-4 W nach Transplantation, die peripheren Blutzellen ebenso wie die KM-Zell-Zahlen ansteigen. In der Regel werden alle KM-Zellen vom Empfänger ersetzt, es gibt jedoch auch Beispiele eines Chimärismus. Vergleich von Resultaten von KM Transplantationen zeigten, daß Schwierigkeiten bezüglich Transplantatannahme, Versagen der immunologischen Wiederherstellung der humoralen Immunität und Schwere der GVH-Reaktion proportional zur steigenden HLA-Ungleichheit zwischen Spender und Empfänger sind.

Interstitielle Pneumonien, entweder idiopathisch als Folge hochdosierter Radio- und Chemotherapie oder verbunden mit infektiösen Agentien, wie Cytomegalievirus, sind Ursache der Morbidität und Mortalität in den ersten 4 Monaten post transplantationem.

Daneben ist die akute GVHR das schwierigste Problem, welches sich nach erfolgreicher Transplantation entwickeln

kann. Sie entsteht in 35 - 60 % der Fälle, ca. 10 - 75 Tage post transplantationem und 50 % der betroffenen Patienten sterben daran (STORB et al 1984). Immunsuppressiva, wie Methotrexat, Cyclophosphamid oder Cyclosporin, werden 1 - 12 Monate nach dem Eingriff gegeben, um sie zu verhindern.

In den letzten Jahren ist besonders die chronische GVHR als ein Problem, welches 25 - 45 % der Patienten, die die Transplantation um mehr als 180 Tage überleben, betrifft, beobachtet worden. In diesem Fall wird der Verlauf der immunologischen Wiederherstellung gehemmt oder verzögert, besonders betroffen ist die humorale Immunkompetenz. Die Infektgefahr steigt. Therapie der Wahl ist Prednison in Kombination mit Azathioprin oder allein.

Die GVHR scheint durch Thymus-abhängige reife T-Lymphocyten hervorgerufen zu werden. Eine begrenzte klinische Erfahrung ist inzwischen mit T-Lymphocyten-freien Transplantaten gemacht worden. Die Versuche zeigten, daß so KM über HLA-Barrieren hinweg erfolgreich transplantiert werden kann. Neben der Verhinderung der GVHR ist dadurch auch der Spenderpool vergrößert worden.

Es kommen zur Zeit verschiedene Techniken für die selektive Entfernung von T-Lymphocyten in Frage. ROSEN (1984) schlägt die Benutzung eines selektiven AK gegen T-Lymphocyten (Anti-T-12) vor.

Verschiedene Autoren (REISNER et al 1981, 1983; O'REILLY et al 1983, 1984b; FRIEDRICH et al 1984) propagieren die selektive Entfernung reifer Blut-Elemente, welche durch Sojabohnen-Agglutinin agglutinierbar sind.

Übriggebliebene T-Lymphocyten werden durch Rosettenbildung mit Schafs-Erythrocyten beseitigt. Nach LEVINSKY et al (1984) kann anstelle von Sojabohnen-Agglutinin Campath I, ein monoklonaler Antikörper der IgM-Klasse, benutzt werden.

FISCHER et al (1984b) wollen lediglich die Rosettenbildung mit T-Zellen in Zusammenhang mit einer in vivo Prophylaxe der GVHR durch Cyclosporin verwenden.

Diese verschiedenen Techniken sind sicherlich erfolgversprechend, trotzdem konnten die limitierenden Faktoren der KM Transplantation (Transplantatabstoßung; Versagen von Donor-B-Lymphocyten, Vorstufen zu entwickeln und im HLA ungleichen Empfänger ihre Funktion auszuüben) bekanntlich noch nicht entgültig beseitigt werden.

Gründe, welche letztlich die Transplantatannahme beeinflussen, könnten sein:

- a) ein "schwelgendes" Vorhandensein von mütterlichen T-Lymphocyten beim Empfänger, welche aufgrund phänotypischer Unreife und fehlender Aktivität nicht mit konventionellen Tests für die T-Zell-Funktion erfaßt werden können, aber aktiv die Transplantatannahme hemmen;
- b) das Vorhandensein bestimmter NK-Zellen, welche fähig sind, die Entwicklung allogenetischer hämatopoetischer Zellen zu unterdrücken;
- c) fehlendes Milieu zur Differenzierung und Proliferation der Zellen.

Für die Zukunft sollten die "Widerstandsmechanismen" bei bestimmten Empfängern genauer analysiert werden, um dann eine spezifische Therapie einleiten zu können.

Es ist bekannt, daß von den Patienten mit SCID ca. 22 % mehrere Transplantate benötigen und in 16 % der Fälle auch dann ein humoraler ID bestehen bleibt. Tatsache ist, daß die Transplantatannahme bezüglich Spender B-Lymphocyten sogar bei Patienten, denen die B-Lymphocyten vor der Transplantation fehlten, nur in 30 % der Fälle gelingt. Sind Empfänger B-Lymphocyten vorhanden, können verschiedene Mechanismen zu einer Beeinträchtigung der humoralen Immunität führen. Es ist möglich, daß die B-Lymphocyten der Patienten nicht normal sind, oder eine Wechselwirkung mit den T-Lymphocyten nicht besteht.

Außerdem könnte die zur Ausbildung einer humoralen Immunität wichtige Interaktion zwischen B- und T-Lymphocyten an eine größere HLA-Homologie gebunden sein, als dies für die Interaktion zwischen T-Zellen und Makrophagen notwendig ist. In Zukunft sollte man vor der Transplantation feststellen, welche Patienten anormale B-Lymphocyten haben, bzw. welche B-Lymphocyten gegenüber den B-Zellen des Spenders Widerstand leisten. Diese Patienten könnten mit Immunsuppressiva oder myeloablativer Therapie auf die Transplantation vorbereitet werden, was die Entwicklung der B-Lymphocyten des Donors erleichtern würde.

Die biologische Basis der Altersabhängigkeit der Transplantationsmortalität ist noch nicht ganz geklärt. Ein Grund ist sicherlich, daß Patienten, welche in der ersten Lebensdekade transplantiert werden, seltener eine GVHR bekommen. Sie haben ein vermindertes Potential für alloaggressive Reaktionen. Ferner besitzt das kindliche Gewebe eine größere Kapazität, den durch GVHR induzierten Schaden zu beseitigen.

Tab. 4: Zusammenfassung 1984/85 erschienener Literatur über Knochenmarks-Transplantation bei SCID

Gruppe	Patienten- zahl	Art des Trans- plantats	Art der Vorbe- handlung des Transplantats	Überlebende nach erfolgreicher Transplantation	GVHR	Verstorbene
Rosen (1984)	1	haploidentisches Transplantat (Mutter)	Anti-T12	1	10-15d post trans.	/
O'Reilly et al (1984)	12 (2 ADA-SC ID, 4 AR- SCID)	histoinkompatibles elterliches Trans- plantat	Sojabohnen- Lectin & E- Rosetting	11 (> 7 - > 36 mon)	1	1
Levinsky et al (1984)	6 (3 ADA- SCID)	haploidentisches elterl. Transplant.	Sojabohnen- Lectin & E- Rosetting	1 (2 verweigerten Transplantat- annahme)	2	3 (Sepsis, 35 d bzw. 8 mon post transplan- tationen)
	5	"	Campath I & E-Rosetting	2	2	3 (Sepsis ca. 30d post transplan- tationen)
Friedrich et al (1984)	10	haploidentisches elterl. Transplant.	Sojabohnen Lectin & E- Rosetting	7 (nach 7-22 Monaten)	?	2
Fischer et al (1984)	8	haploidentisches Transplantat (Vater)	E-Rosetting & Cyclosporin A	5	3	3

Tab. 4 Fortsetzung

Gruppe	Patienten- zahl	Art des Trans- plantats	Art der Vorbe- handlung des Transplantats	Überlebende nach erfolgreicher Transplantation	GVHR	Verstorbene
Vossen et al (1984)	6	2 mit genotypisch ident. Transplantat 4 mit genotypisch haploident. Transplantat	E-Rosetting	3	2	3
Fischer et al (1984)	1 (BLS)	HLA-identisches Transplantat (Bruder)	/	1	/	/
Friedrich et al (1985)	15	HLA-haploident. Transplantat	Sojabohnen- Lectin & E- Rosetting	11	1	4 (3 an Infektionen 1 an Neoplasma)

Tab. 5: Knochenmarks-Transplantation bei SCID

(Übersicht; O'Reilly et al 1983)

Spender	Patienten- zahl	Wiederherstellung des IS		Überlebensrate nach erfolgreicher Transplantation	Grad 2-4 GVHR
		T	B		
HLA genotyp. identischer Verwandter	59	41	41	34(57%)	/
HLA phänotyp. identischer Verwandter	10	6	4	3(30%)	4
HLA-D- kompatibler Verwandter	11	8	6	4(36%)	8
HLA-D kompatibler fremder Spender	4	2	1	1(25%)	2

Tab. 6: Knochenmarks-Transplantation bei verschiedenen Immundefekten
(Übersicht; Zahlen von O'Reilly et al 1984)

Erkrankung des IS	Patienten Zahl	Wiederherstellung des IS		Überlebensrate nach erfolgreicher Transplantation	GVHR
		T	B		
WAS	24	22	22	22	1
CGD	4	1 (3 vorübergehend)	1	1 >1Jahr (1 klin.Besserung > 5 Jahre)	?
Chediak- Higashi- Syndrom	1	1	1	1 > 2 Jahre	?
Actin- Dysfunktion	2	/	/	0 (1 Tod d. Sepsis 1 Tod d. Pneumonie)	?
GP 180 Membran- defekt	2	2	2	1 >1 Jahr (1 Tod nach 3 Monaten)	?

Auch interstitielle Pneumonien sind bei jüngeren Patienten seltener. Das ist einmal dadurch bedingt, daß die Pneumonie meistens proportional zur Schwere und Häufigkeit der GVHR verläuft. Zum anderen werden Pneumonien in diesem Fall oft durch Cytomegalieviren ausgelöst, welche gehäuft erst Patienten in und nach der Pubertät befallen. Bestimmte Funktionen, welche anscheinend wichtig sind für die Expansion und Differenzierung des transplantierten Immunsystems (so wie Sekretionsfunktionen des Thymus und die Fähigkeit lymphatischer Zellen, Interleukine zu bilden) vermindern sich meist im 2. Lebensjahrzehnt.

Im Hinblick auf diese Punkte sollte man so früh wie möglich eine Transplantation durchführen, um das Risiko für den Patienten zu senken. Es zeigt sich, daß noch mehrere Probleme zu lösen sind, obwohl die KM-Transplantation zur Zeit die erfolgreichste kurative Maßnahme für die Behandlung von einer Reihe fetaler kongenitaler Erkrankungen des hämatopoetischen Systems ist.

Transplantation von fetalem Gewebe

Wegen der oft tödlichen GVHR, welche der Transplantation von histoinkompatiblem Knochenmark folgt, wurde vor allem in den 70er Jahren die fetale Leber als Quelle für lymphatische hämatopoetische Stammzellen benutzt. Im Falle einer fetalen Lebertransplantation wird kein Versuch gemacht, Donor und Empfänger bezüglich HLA-Ag anzupassen. Man geht davon aus, daß die Stammzellen der fetalen Leber die Antigene des Empfängers tolerieren und eine GVHR sich nur dann entwickelt, wenn einige mehr oder weniger differenzierte T-Zellen zufällig in der injizierten Zellsuspension vor-

handen sind. Verschiedene Aspekte sollten bei der Transplantation fetaler Zellen beachtet werden. Die Diagnose sollte, ebenso wie bei der Knochenmarkstransplantation früh gestellt werden. Der Empfänger sollte frei von Infektionen sein. Das fetale Gewebe, welches i.v. oder intra-peritoneal gegeben wird, sollte frisch sein und von einem 7-12 Wochen alten Feten sein. Das Gewebe von männlichen Feten erwies sich aus unbekannten Gründen teilweise als besser geeignet. Die Transplantationen müssen 2 bis 6 mal wiederholt werden. Die Zellzahl des Gewebes sollte mehr als 10^8 pro kg Körpergewicht des Empfängers betragen. Bei gleichzeitiger Transplantation von Thymus sollten Spenderleber und Thymus gleichen Ursprungs sein.

Internationale Ergebnisse von 1980 (O'REILLY et al 1980) zeigen, daß von 52 mit fetaler Leber transplantierten Patienten nur 19 Patienten eine dauerhafte Rekonstitution der Immunfunktion hatten, 15 erreichten eine teilweise oder ganze Rekonstitution der zellvermittelten Immunität und nur 8 bildeten AK nach Immunstimulation. 6 Patienten (d.h. 11%) waren Langzeitüberlebende. TOURAINE et al (1983b) geben einen Überblick über die europäischen Ergebnisse: von 21 Patienten (17 davon wurden gleichzeitig mit fetalem Thymus transplantiert) wurden nur 13 erfolgreich transplantiert, eine partielle oder totale Rekonstitution der zellvermittelten Immunität wurde bei 10 Patienten erreicht, die der humoralen Immunität nur bei 5. Von den 21 Patienten lebten 7 noch 1-5 Jahre nach Transplantation.

GVHR wurde in 50 % der Fälle beobachtet, schwer war sie jedoch nur bei Empfängern von Leber und Thymus von Feten, welche älter als 13 Wochen waren. Diese nicht gerade

guten Ergebnisse zeigen, daß auch hier, wie bei der KM-Transplantation, noch einige Probleme durch genaue Analyse von Patienten, die sich dieser Therapie unterzogen haben, geklärt werden müssen.

Durch die Fortschritte auf dem Gebiet der KM-Transplantation wird jedoch die Transplantation fetaler Leberzellen eher zurückgedrängt. Die offensichtlichen Nachteile, wie die extrem langsame Reifung von Lymphocyten aus fetalen Leberzellen, was eine lange Isolation der Patienten, aufgrund Infektionsanfälligkeit, nötig macht und die nur 10 - 25 %ige Erfolgsrate (O'REILLY et al 1980), ebenso wie die in den meisten Fällen nur inkomplette immunologische Rekonstitution, haben zu einem Abnehmen der Transplantation von fetalen Leberzellen geführt.

Thymus-Transplantation

Fetaler Thymus

Aufgrund fehlender Thymus Differenzierung bei SCID, hat man bei Patienten, denen ein histokompatibler Knochenmark-Spender fehlte, Thymus transplantiert. Um eine ausreichende Blutversorgung zu garantieren, wurde der fetale Thymus in kleinere Fragmente aufgeteilt und in den Rectus abdominis implantiert. In den meisten Fällen trat eine leichte bis schwere GVHR auf. Eine dauernde Verbesserung der Immunfunktion wurde nicht erreicht. In einem Fall konnten bei einem Patienten zirkulierende T-Lymphocyten nachgewiesen werden, die eindeutig vom Spender stammten, wie durch HLA-Antigene nachgewiesen wurde (AMMANNet al 1973). Im Alter von 4 Jahren sank bei diesem Patienten die zelluläre Immunität jedoch ab und folgende Transplantationen erwiesen sich als erfolglos.

Thymus-Epithel

Wegen der beobachteten GVHR nach Transplantation von fetalem Thymus, hat man versucht, Thymus-Gewebe in vitro zu kultivieren und immunkompetente T-Lymphocyten zu eliminieren. Der so vorbereitete Thymus wird dann intraperitoneal oder intramuskulär appliziert. Gewöhnlich steigen nach Transplantation die T-Zell-Zahlen an und eine Verbesserung der B-Zell-Funktion wird beobachtet.

Es wurden jedoch auch GVHR beobachtet, welche eventuell darauf zurückzuführen waren, daß nicht alle Spender Lymphocyten während der Kultivierung entfernt werden konnten. Verschiedene Empfänger starben an viralen Infektionen (HONG et al 1979).

Wichtig ist auch die mögliche Rolle, die Thymusepithel bei der Induktion eines B-Zell-Lymphoms spielen könnte (BORZY et al 1979; SHORE et al 1979). Aufgrund ihrer fehlenden normalen Immunfunktion haben SCID-Patienten ein erhöhtes Risiko für lymphoretikuläre Neoplasien. Das Thymusepithel könnte Faktoren produzieren, die die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens fördern.

Thymus-Hormone

Im Augenblick sind verschiedene Thymus-Präparate für den klinischen Gebrauch erhältlich und auch bei Kindern mit SCID benutzt worden (WARA et al 1975; AIUTI et al 1979). Die Präparate sind heterogen und enthalten Verunreinigungen, welche Nebenwirkungen hervorrufen (Anaphylaxie). Die Effektivität der Substanzen ist noch nicht ganz geklärt. Als am besten haben sich Extrakte niedriger Konzentration erwiesen.

Synthetische Peptide haben nicht die oben genannten Nachteile. Zur Zeit sind 3 Thymus-Peptide in synthetischer Form erhältlich:

- a) Thymopoietin, ein Pentapeptid (TP-5), welches die immunologische Aktivität besitzt (GOLDSTEIN et al 1979)
- b) Thymosin α 1
- c) Thymulin-FTS, ein Nonapeptid, welches an Zink gebunden (DARDENNE et al 1978) s.c. injiziert wird.

Natürlich ist diese Therapieform substitutiv und kann nicht unterbrochen werden ohne das Risiko eines Verlusts der Immunkompetenz. Die optimalen Zeitabstände für die Injektion werden noch diskutiert. Bis jetzt sind bei den synthetischen Peptiden keine Nebenwirkungen beobachtet worden. Es wäre wichtig, eine mögliche Sensibilisierung gegen injizierte Hormone (obwohl das aufgrund des geringen Molekulargewichts unwahrscheinlich erscheint) zu verfolgen, ebenso wie die Induktion von Autoimmunität. In einigen Fällen ist festgestellt worden, daß Thymus-Hormone Autoimmunreaktionen induzieren oder steigern können (BACH 1976).

Eine große Anzahl von Syndromen und Anomalien sind in Zusammenhang mit SCID beobachtet worden. Bei vielen mag die Verbindung zufällig sein, bei anderen können dadurch eventuell Anhaltspunkte für die zugrundeliegende Pathogenese gefunden werden.

So ist ein SCID in Zusammenhang mit Zwergwuchs beschrieben worden (MC KUSICK & CROSS 1966; GATTI et al 1969). Ebenso ist eine Paraproteinämie bei SCID-

Patienten nachgewiesen worden, welche IgG, IgM und IgE betrifft (DE FAZIO et al 1975; KIKKAWA et al 1973; GEHA et al 1974b). Interessant ist, daß die gleichen Paraproteine bei anderen SCID-Patienten erst nach Therapie mit Transfer-Faktor und Thymusepithel auftraten (GELFAND et al 1973; BORZY et al 1979). SCID kann sich auch als Proliferationsanomalie des Retikuloendothelialen Systems präsentieren (CEDERBAUM et al 1974; OMENN 1965). Dieses System war bei drei Patienten beobachtet worden, von denen einer als Grundkrankheit eine "Cartilage Hair Hypoplasie", einer einen Immundefekt und der dritte eine lymphoproliferative Erkrankung aufwies. Aufgrund dieser Tatsachen nehmen GELFAND et al (1983) einen viralen Infekt oder einen anderen extrinsischen Prozess als Ursache für den Übergang in einen SCID an.

Auch Lymphocyten-Membrananomalien sind im Zusammenhang mit SCID beobachtet worden. Bei einem Patienten wird eine gestörte Interaktion zwischen Membran und Cytoskelett angenommen (GELFAND et al 1979b), in einem anderen Fall ein Calcium-Transport-Defekt durch die Membran (GEHRZ et al 1980). Ein Patient mit $\alpha 1$ -Antitrypsin-Mangel und SCID ist beschrieben worden (GELFAND et al 1979b). Da eine Immundysfunktion jedoch nicht charakteristisch für $\alpha 1$ -Antitrypsin-Mangel ist, kann dieser Befund zufällig sein.

Im Rahmen dieser Arbeit soll auf die in der WHO-Klassifikation von 1983 im Zusammenhang mit SCID erwähnten Syndrome und Erkrankungen genauer eingegangen werden: den Adenosin-Deaminase-Mangel, die retikuläre Dysgenese und das "Bare Lymphocyte Syndrome".

Tab. 6a

Immundefekte, welche 1983 durch KM-Transplantation zu
korrigieren waren: (modifiziert nach GOOD et al 1983)

1. SCID AR ohne B-Zellen; kein ADA-Mangel
2. SCID X-chrom.vererbt ohne B-Zellen
3. SCID AR mit B-Zellen, kein ADA-Mangel
4. SCID AR mit ADA-Mangel
5. Wiskott-Aldrich Syndrom
6. Fanconi Anämie
7. Schwere neutrophile Dysfunktionen
8. Chronische Granulomatose
9. Immundefekt und Neutropenie bei "Cartilage-Hair Hypoplasia"
10. Chediak-Higashi-Syndrom

5.4 SCHWERER KOMBINIERTER IMMUNDEFEKT

5.4.1 ADENOSIN DEAMINASE MANGEL

Klinik

1972 wurden von GIBLETT und Mitarbeitern zwei weibliche Patienten mit einem Adenosindesaminasemangel bei gleichzeitig bestehendem Immundefekt beschrieben (GIBLETT et al 1972). Inzwischen weiß man, daß das Fehlen von ADA, einem Enzym des Purinabbaus, für 1/3 - 1/2 aller SCID verantwortlich ist.

Sowohl klinisch, als auch durch in vitro durchgeführte Tests der Immunfunktion sind 80-90 % der Patienten nicht von anderen Patienten mit SCID mit ADA zu unterscheiden. Die Krankheit ist progressiv und jede übriggebliebene T-Zell-Funktion, die bei der Geburt noch vorhanden sein kann, verschwindet schnell. Klinische Manifestationen werden gewöhnlich im ersten Lebensmonat deutlich. Die humorale Immunität entwickelt sich nicht. In ca. 10-15 % der Fälle hat die Krankheit einen langsamen, progressiven klinischen Verlauf. Erst nach 3-6 Monaten treten Symptome auf. Am auffallendsten ist hier das anfängliche Vorhandensein von Immunglobulinen und die Anwesenheit spezifischer Antikörper. Die Immunglobuline werden jedoch weniger, der Tod tritt gewöhnlich im dritten Lebensjahr ein.

Verschiedene Unterschiede zwischen Patienten mit ADA-SCID und SCID-Patienten ohne ADA-Mangel sind aufgezeigt worden:

- a) Es treten Knochenanomalien auf (CEDERBAUM et al 1976), die aber nicht spezifisch sind, sondern auch bei schwer unterernährten Kindern ohne Immundefekt auftreten und auch schon bei anderen Immundefekten festgestellt worden sind. Trotzdem erwiesen sie sich klinisch als nützlich.

- b) Anfangs war postuliert worden, daß die Thymuspathologie bei ADA-SCID sich von SCID unterscheidet. Hasallsche-Körperchen sollten hier noch vorhanden sein, was auf eine sekundäre Atrophie eines vorher differenzierten Thymus schließen läßt. Diese Tatsache ist jedoch nicht bewiesen worden (HIRSCHHORN et al 1979b).
- c) Neurologische Anomalien sind in 3 Fällen beschrieben worden (HIRSCHHORN 1978; POLMAR et al 1976; HIRSCHHORN et al 1980). Diese neurologischen Anomalien können auch gerade bei Patienten mit ID viraler Genese vorhanden sein. Dagegen spricht jedoch, daß sie sich nach Therapie mit Erythrozyten verbesserten, und daß sich die Metaboliten, welche sich durch den Ausfall des Enzyms zwangsläufig ansammeln, verringerten, bevor sich die immunologische Funktion verbesserte (HIRSCHHORN et al 1980). Vermutlich ist die neurologische Manifestation ein Teil des ID-Syndroms, hervorgerufen durch Interaktion von akkumulierten Purinen mit purinergen Rezeptoren an Gehirnzellen (VAN CALKER et al 1978).
- d) In vitro Defekte der Plättchenaggregation sind beobachtet worden (SCHWARTZ et al 1978; LEE C.H. et al 1979).

Ätiologie

Es sind verschiedene pathophysiologische Mechanismen für ADA-Mangel beschrieben worden, wobei die aus dem ADA-Mangel resultierende Anhäufung von Metaboliten in einem ID resultieren kann:

- a) Erwiesenermaßen ist Adenosin im Plasma von Patienten erhöht. Adenosin, welches toxisch für die lymphatischen Zellen ist, vermittelt einen Pyrimidinhunger und bewirkt

einen Anstieg von cAMP, einem bekannten Modulator der Immunantwort. Ferner hemmt Adenosin die Bildung von Methylmethionin, einem Metaboliten, der Methylgruppen für die Methylierung von DNA spendet. Das Produkt, welches nach Methylgabe resultiert, ist S-Adenosylhomocystein. Es wird durch eine Hydrolase, welche durch exzessiv erhöhtes Adenosin gehemmt wird, gespalten. Blockierung dieses metabolischen Weges hemmt auch die lymphatische Zellteilung (KREDICH & MARTIN 1977; KREDICH & HERSHFIELD 1976; HERSHFIELD & KREDICH 1980).

- b) Patienten mit ADA-Mangel scheiden vermehrt Deoxyadenosin aus. Deoxy-ATP steigt intrazellulär an. Deoxy-ATP hemmt die Ribonucleotid Reductase, ein Enzym, welches wichtig ist zur Bereitstellung von Deoxynucleotiden für die DNA-Synthese. In vitro ist nachgewiesen worden, daß die Akkumulation von d ATP in T-Zellen größer ist als in B-Zellen (MITCHELL et al 1978). Lymphoblasten haben verglichen mit anderem Gewebe eine hohe Aktivität von Kinasen, die Deoxyadenosin zu dATP umwandeln, aber einen relativen Mangel an 5'-Nucleotidase, welche diese Reaktion umkehrt (CARSON et al 1977). Diese Gründe sprechen dafür, daß die zelluläre Immunität zunächst mehr vom ADA-Mangel betroffen ist, als die humorale Immunität.
- c) Modifizierte Adenin-Nucleoside, welche erwiesenermaßen die in vitro Lymphocytenantwort hemmen, und welche in ungewöhnlich hohem Maß von ADA-Patienten ausgeschieden werden, können auch eine Rolle in der Toxizität gegenüber den Lymphocyten spielen (HIRSCHHORN et al 1982; RATECH et al 1982).

Genetik

Das Gen für ADA liegt auf Chromosom 20 (TISCHFIELD et al 1974), die Vererbung des ADA-Mangels erfolgt AR. Übereinstimmend mit dieser Art der Vererbung ergibt sich, daß die gesunden Eltern eines betroffenen Kindes und ein Teil jeder Großelternpaare heterozygot für den Defekt sind und demnach ca. $1/2$ der normalen ADA Aktivität in ihren Erythrozyten und Lymphocyten haben. Die Aussage ist in dieser Form jedoch nur theoretisch möglich, da ca. 10 % obligat Heterozygoter für diesen Enzymdefekt ADA-Aktivität im normalen Bereich haben. In der menschlichen Bevölkerung werden zwei kodominante Allele von ADA gefunden (ADA1 und ADA2). Dieses polymorphe Vorkommen von ADA ist ein zusätzliches Kriterium zur Entdeckung von Individuen, welche heterozygot für einen ADA Mangel sind, bzw. "Carrier" sind. In verschiedenen Familien mit ADA Mangel und SCID ist ein anormales Erbmuster gefunden worden, was darauf schließen läßt, daß neben den zwei codominanten Allelen von ADA noch ein drittes sogenanntes "silent" oder 0 Gen weitergegeben wird. So kann z.B. ein Kind von Eltern mit dem Phänotyp ADA 1 und ADA 2-1 nur dann den Phänotyp ADA 2 haben, wenn das Elternteil mit dem Phänotyp ADA 1 genotypisch ADA 1-0 ist und das 0 Allel weitergibt. Dieses Elternteil und das Kind sind somit heterozygot für das ADA-Mangel Syndrom.

Neben dieser recht einfachen Art der Vererbung des ADA-Mangels und der Möglichkeit, die sich daraus für Heterozygotentests ergibt, sind jedoch auch Personen mit einer nur teilweisen ADA-Aktivität beschrieben worden.

So ist 1973 von JENKINS ein 10-jähriger gesunder Junge, Angehöriger des Kung-Stammes in der Kalahari Wüste beschrieben worden. Er hatte nur 2 % der ADA- Normalaktivität in seinen Erythrocyten, jedoch 50 % der normalen ADA-Aktivität in seinen Lymphocyten. Von HIRSCHHORN et al ist 1979 ein 2-jähriges Mädchen mit partiellem ADA-Mangel während des New York-Screening Programmes für Neugeborene entdeckt worden. Diese Personen waren beide immunkompetent und klinisch unauffällig. Diese 2 Fälle sprechen dafür, daß ein teilweise mutiertes Enzym vorhanden ist, mit ausreichender Aktivität in den T-Zellen, um die Anhäufung toxischer Metaboliten zu verhindern (REEM et al 1979; HIRSCHHORN et al 1979a;HIRSCHHORN et al 1983). SCHMALSTIEG et al beschrieben 1983 ein Kind mit ADA-SCID, dessen Mutter trotz weniger als 1 % der normalen ADA-Aktivität in Erythrocyten und 6 % der Aktivität in ihren peripheren Blutlymphocyten klinisch unauffällig war. Der Vater des Kindes war heterocygot für ADA Mangel, daß heißt, er hatte den Genotyp ADA 1-0. SCHMALSTIEG nimmt an, daß bei dem Kind zwei verschiedene genetische Anomalien vorliegen: das 0-Gen vom Vater und das Gen für die ungewöhnlich niedrige ADA Aktivität von der Mutter. Es muß also eine genaue Schwelle für ADA Aktivität geben, bis zu welcher eine normale Immunfunktion möglich ist. Wie aus den drei oben beschriebenen Fällen schon klar wird, gibt es verschiedene Theorien für Mechanismen, die für den ADA Mangel verantwortlich gemacht werden:

- a) Mutation des Strukturgens (GIBLETT et al 1972; HIRSCHHORN et al 1976; HERBSCHLEB-VOOGT et al 1981) Lymphatische Zelllinien von Patienten mit fehlendem ADA-Enzym synthetisieren normale ADA-mRNA. Diese Tatsache weist darauf hin, daß das mutierte Enzym strukturell defekt ist oder Opfer eines zu schnellen Abbaus ist (ADRIAN & HUTTON 1983).

b) Mutation des Regulatorgens

(SCILIANO et al 1978; UBERTI et al 1983)

Von UBERTI et al 1983 wird ein interessanter Patient beschrieben, dessen ADA-Mangel in den Lymphoblasten spontan verschwand. Als Ursache dafür wird eine Korrektur des Regulationsdefektes für die ADA Aktivität angenommen. Es handelt sich also um eine Mutation, die die normale Syntheserate von ADA wiederherstellt.

c) Chromosomen Deletion

(GIBLETT et al 1972)

d) Auftreten eines ADA spezifischen Inhibitors

(TROTТА et al 1976)

e) Defekt in der Modifikation von ADA nach Translation

(d.h. Defekt der ADA-bindenden Proteine in den verschiedenen Organen).

(VAN DER WEYDEN & KELLEY 1974)

Laut HIRSCHHORN et al (1973) sind diese Binde-Proteine bei Patienten mit diesem Enzymdefekt jedoch in normaler Menge vorhanden.

Wenn alle diese Theorien stimmen, weist das auf eine uneinheitliche Ätiologie bezüglich ADA-SCID hin.

Diagnostik

Basis der pränatalen Diagnose ist die Bestimmung der Enzymaktivität in kultivierten Fibroblasten der Amnionflüssigkeit, die jedoch z.T. unsicher ist, da die ADA-Aktivität in Fibroblasten nicht unbedingt der in den Lymphocyten entsprechen muß. Außerdem dauert die Methode 3-4 Wochen. Die andere Methode ist die direkte Messung des ADA-Gehaltes in

Erythrocyten und Messung des dATP Gehaltes durch Fetoskopie (LINCH et al 1983), welche den Vorteil hat, daß die Ergebnisse schneller vorliegen. Wie schon erwähnt, ist die Krankheit progressiv, d.h. es können bei der Geburt noch normale Mengen von T und B Lymphocyten vorhanden sein, ebenso eine Reaktion auf den PHA-Test. Demnach kann die Diagnose relativ zuverlässig durch Messung der ADA-Aktivität in den Erythrozyten gestellt werden. Aber auch hier muß man in Betracht ziehen, daß immunkompetente Personen gefunden wurden, deren Ery-ADA weniger als 1 % der normalen Aktivität war. POLLACK et al (1983) machten den Vorschlag, die kultivierten Amnionzellen von vom ADA-Mangel betroffenen Feten auf ihren HLA-Genotyp zu untersuchen (gleichzeitig mit den peripheren Blutlymphocyten der Familienmitglieder), um schon pränatal einen möglichen Spender für Knochenmark zu finden.

Therapie

Therapie der Wahl ist die Knochenmarks-Transplantation (PARKMAN et al 1975). Bis 1983 sind 7 Kinder mit ADA-Mangel erfolgreich transplantiert worden. Wenn kein passender KM-Spender vorhanden ist, können Transfusionen von gefrorenen, bestrahlten Erythrocyten gegeben werden, quasi als Enzym-Ersatz Therapie (POLMAR et al 1975b). HIRSCHHORN et al 1980 konnte mit dieser Therapie einen Erfolg erzielen, es muß jedoch gesagt werden, daß die Ergebnisse dieser Therapieform weit weniger erfolgreich scheinen, als die der KM-Transplantation (POLMAR et al 1976; SCHMALSTIEG et al 1978; DYMINSKI et al 1979; RUBINSTEIN et al 1979). Auch die Langzeittherapie erweist sich wegen Transfusionsreaktionen und der Gefahr der Eisen-

überladung als schwierig. Erfolgreich erwiesen sich periphere Blut-Leukocyten als Therapie (RICH et al 1980). AMMANN et al (1983) behandelten ein 8-jähriges Mädchen mit ADA-SCID mit Deoxycytidin (hebt die toxische Hemmung der Ribonucleotid-Reduktase durch Deoxyadenosin auf), Dipyridamol (hemmt Purin und Pyrimidintransport durch Zellmembranen) und THU (Hemmer der Deoxycytidin Deaminase). Die immunologischen Anomalien blieben bestehen, eine leichte Besserung trat jedoch ein. LINCH et al (1983) räumen dieser Therapieform jedoch keine große Chance ein, da die toxischen Metaboliten (dATP im fetalen Blut) eher auftreten als die Hemmung der Ribonucleotid-Reductase.

5.4.2 SCID MIT RETIKULÄRER DYSGENESIE (DE VAAL SEYNHAEVE SYNDROM)

Die "retikuläre Dysgenese" ist die seltendste und schwerste Form des SCID. Charakterisiert ist sie durch kongenitale Agranulocytose, Lymphopenie, lymphatische Hypoplasie und fehlende zelluläre und humorale Immunfunktionen. 1959 wurden von DE VAAL die ersten zwei Fälle (männliche Zwillinge) beschrieben, welche fehlende Leukocyten bei Geburt aufwiesen und innerhalb der ersten acht Lebenstage starben. Seitdem sind neun weitere Fälle beschrieben worden (GITLIN et al 1964; ALONSO et al 1972; OWNBY et al 1976; HAAS et al 1977; ESPAÑOL et al 1979; LEVINSKY & TIEDEMAN 1983). Alle starben an Infektionen innerhalb der ersten Lebenswochen. Ein in steriler Umgebung isoliertes Kind überlebte 17 Wochen (HAAS et al 1977). Es ist der bis jetzt am längsten Überlebende ohne Knochenmark-Therapie.

Man nimmt an, daß die retikuläre Dysgenese durch einen in der Differenzierung der pluripotenten Stammzellen auftretenden Defekt verursacht wird. Vorstufen der Erythrocyten, Megakaryocyten und Thrombocyten sind weniger stark betroffen. Die Plättchenzahl ist normal, Erythrocytenzahlen sind bei der Geburt normal, sinken dann aber ab (LEVINSKY et al 1983). Außerdem konnte LEVINSKY nach erfolgreicher Knochenmarks-Transplantation bei einem Kind die Erythrocyten des Spenders nachweisen (der Rhesusfaktor änderte sich). Da normalerweise bei Knochenmarks-Transplantationen nur die defekten Zell-Serien angenommen werden, zeigt dies, daß die Bildung von Erythrocyten ebenso betroffen sein muß.

Eine biochemische Grundlage des Defektes ist nicht bekannt. Daß es sich um einen Defekt des Purinabbauweges handelt, erscheint sehr unwahrscheinlich, da von LEVINSKY & TIEDEMAN

(1983) normale Erythrocyten-ADA und PNP nachgewiesen werden konnte und keine Metaboliten im Urin auftraten. Bei den meisten Patienten war ein derartiger Nachweis aufgrund der kurzen Lebenszeit unmöglich. ESPAÑOL et al (1979) fanden aber bei den Eltern zweier betroffener Brüder niedrige Werte von ADA. Der Erbgang ist AR (OWNBY et al 1976; ESPAÑOL et al 1979; LEVINSKY et al 1983). Bis auf zwei waren die Patienten jedoch männlich.

Eine pränatale Diagnose ist möglich durch Fetoskopie mit fetaler Blutentnahme und Analyse des Leukocytenphänotypes mit monoklonalen Antikörpern (LINCH & LEVINSKY 1983a; LINCH et al 1982a; LINCH et al 1984) oder T-Zell-Markern (DURANDY et al 1982).

Die einzige erfolgversprechende Therapie im Moment ist Isolierung des Patienten und Knochenmarks-Transplantation. LEVINSKY & TIEDEMAN (1983) gelang es, einem Jungen mit retikulärer Dysgenese ein Knochenmarks-Transplantat seines HLA-identischen Bruders zu geben. GVHR konnte durch Methylprednisolon verhindert werden. 3 Jahre nach der Transplantation ist sowohl zelluläre- als auch humorale Immunität normal.

5.4.3 "BARE LYMPHOCYTE-SYNDROME"

1978 wurde von TOURAINE und BETUEL zum ersten Mal bei einem Kind mit SCID das sogenannte "bare lymphocyte syndrome" beschrieben. HLA-A und B Antigene (Typ IAg) konnten weder auf der Lymphocytenmembran noch auf Thrombocyten entdeckt werden, waren jedoch im Serum vorhanden. Man kam zu der Überzeugung, daß das Fehlen der HLA-Ag verantwortlich für den Immundefekt ist.

Zur Zeit sind etwa 25 Individuen mit BLS bekannt, in- zwischen auch Individuen mit fehlenden HLA-D/DR Antigenen (Typ II Ag) (TOURAINE et al 1978, SCHUURMAN et al 1979; TOURAINE 1980; GRISCELLI et al 1980; KUIS et al 1981; PAYNE et al 1983). Zwei dieser Patienten, ein Junge mit aplastischer Anämie und seine gesunde Schwester mit nur partieller Reduktion der HLA-Ag (ca. 1:3 oder 1:4 des Normalen) zeigen keinen signifikanten ID. Dies spricht für ein bestimmtes Limit, ab welchem die reduzierte Zahl von HLA-Molekülen an der Zelloberfläche einen Immundefekt verursacht (PAYNE et al 1983). Die ersten klinischen Manifestationen (ca. 1.-8. Lebensmonat) äußern sich in Diarrhoe und Infektionen der Atemwege. Es folgen virale Infektionen (hauptsächlich im ZNS) und Gedächtnisstörungen. Cholangitiden wurden bei zwei Patienten beobachtet.

Immunologie

Die Hauptcharakteristika des Immundefektes unterscheiden sich nicht wesentlich von einem SCID anderer Genese (siehe dort). Die 23 Patienten wiesen jedoch Unterschiede bezüglich dem Grad der Ausprägung des Immundefektes auf, hatten aber

eine Hypogammaglobulinämie und fehlende Proliferation nach Stimulation durch Antigene gemeinsam.

Zwei Faktoren scheinen für den Schweregrad des Immundefektes eine Rolle zu spielen:

a) der Typ des BLS: ausgeprägtes Fehlen von T-Lymphocyten im Blut und in den lymphat. Organen ist beobachtet worden beim BLS Typ I (d.h. beim Fehlen von HLA-A und B Antigenen). Der Immundefekt scheint leichter zu sein beim Fehlen von Typ II-Antigenen. Die Helfer Funktion war bei beiden vermindert, beim BLS Typ II jedoch nicht verbunden mit Anomalien der T-Lymphocyten. Die cytotoxische T-Zell-Funktion war normal beim Typ II, teilweise reduziert bei Patienten mit BLS Typ I.

b) der Grad des immunogenetischen Defektes:

Die schwersten Immundefekte und klinischen Erkrankungen sind bei Patienten ohne jegliche HLA A und B Antigene auf der Zelloberfläche beschrieben worden.

Für die einzelnen Typen beim BLS finden sich folgende Charakteristika:

BLS-Typ I: Während HLA-A, B und C Antigene an der Oberfläche von Lymphocyten und Thrombocyten fehlen, konnten sie im Patientenserum und auf Fibroblasten gefunden werden. Ebenso war β 2-Mikroglobulin nur im Serum in voller Menge vorhanden, lediglich bei einigen Patienten war der Nachweis einer reduzierten Menge auf B-Lymphocyten möglich (SCHJURMAN et al 1979). An der Oberfläche von EBV-transformierten B-Lymphoblasten konnte nach einigen Wochen zunächst bei ein paar, später bei allen β -Mikroglobulin und HLA-Antigene an der Oberfläche nachgewiesen werden. Dieses Phänomen der "induzierten" HLA-Expression ist von verschiedenen Autoren beobachtet wor-

den (TOURAINÉ et al 1980b;GRISCELLI et al 1984; PAYNE et al 1983) und kann eventuell auch auf einen Selektionsvorteil der Zellen mit HLA-Antigenen an der Oberfläche beruhen.

Bei Patienten mit BLS-Typ I sind HLA-D/DR-Determinanten nachgewiesen worden. Diese scheinen jedoch vermindert zu sein (SCHUURMAN et al 1979), da ein Nachweis nur mit bestimmten anti-HLA-Antisera gelang. Der Effekt von Interferon auf verschiedene BLS-Zellen ist 1983 von DURANDY et al beschrieben worden: Interferon erhöht sowohl in vivo als auch in vitro die Expression von HLA Typ I-Antigenen, allerdings nur, wenn sie vorher wenigstens schon in geringem Maße vorhanden sind.

BLS Typ II: HLA-DR Determinanten fehlten an der Oberfläche von B-Lymphocyten und Monocyten, ferner waren diese Zellen unfähig, allogenetische T-Lymphocyten in einer gemischten Kultur zu stimulieren. Lediglich in der Haut waren HLA-DR Antigene auf einigen Langerhans-Zellen nachweisbar. Typ I-HLA-Antigene waren bei vielen Patienten vorhanden.

In den meisten Fällen konnten nach EBV-Transformation HLA-DR Antigene auf B-Lymphoblasten nachgewiesen werden (GRISCELLI et al 1984), jedoch nicht immer (ZEGERS et al 1984). Die Inkubation peripherer B-Lymphocyten mit Alpha-Interferon war ineffektiv. ZEGERS et al (1983,1984) erbrachten den Beweis, daß die verminderte Interaktion zwischen Monocyten und T-Helferzellen durch das Versagen der T-Zellen ausgelöst wird. Sie bilden keinen antigen-spezifisch funktionierenden Helfer-Faktor. Die Monocyten hatten gleichzeitig nur eine verminderte Fähigkeit, Antigene adäquat zu präsentieren.

Verantwortlich dafür sind die auf beiden Zelltypen fehlenden HLA-DR Antigene.

Die defekte HLA- Expression ist nicht Folge von Zellunreife. Trotz veränderter Zelldifferenzierung sind die T-Zellen reifer, als in anderen SCID und die B-Zellen haben normale Oberflächen Immunglobuline. Erwiesenermaßen ist die HLA-Expression in der frühen Phase der normalen ontogenetischen Entwicklung erworben. Die veränderte Entwicklung des Immunsystems ist also Folge eines immunogenetischen Defektes. Zwei Möglichkeiten kommen für den ID in Frage:

- a) primäres Fehlen von HLA-Expression
- b) primärer Defekt eines nichtidentifizierten Moleküls, mit dem Ergebnis, daß sich β_2m , HLA-A und B bzw. HLA-D/DR Antigene nicht an der Zelloberfläche anheften können.

Genetik

Das BLS scheint AR vererbt zu werden. Es scheint eine enge Verbindung zu Genen, welche nicht im Bereich der Histokompatibilitäts-Region liegen, zu bestehen (TOURAINÉ et al 1981b). Dafür spricht, daß in zwei beschriebenen Familien die Patienten verschiedene HLA-Genotypen hatten, in einer dieser Familien hatte jeder der Patienten einen immunologisch gesunden "HLA-gleichen" Geschwister. Zusätzlich konnten Allogentypen, welche Typ I und II HLA-Antigenen entsprechen, durch DNA-Hybridisierungsstudien entdeckt werden (GRISCELLI et al 1984; DAUSSET¹ et al 1984) Strukturgene scheinen also da zu sein und auch normal ausgebildet zu sein. Aller Wahrscheinlichkeit nach liegt ein Defekt der Regulatorgene vor. Es muß also Gene geben, welche nicht auf

Chromosom 6 liegen, aber den Ausdruck der HLA-Antigene kontrollieren. Ein besseres Verständnis dieser Faktoren verhilft eventuell dazu, die Oberflächenkonzentration von HLA-Antigenen modulieren zu können (DURANDY et al 1983).

Pränatale Diagnose

Durch Analyse von fetalen Leukozyten mit polymorphen Antikörpern gegen HLA und gegen $\beta 2$ Microglobulin ist die pränatale Diagnose möglich (LINCH & LEVINSKY 1983). Zum Erhalten der Leukozyten ist die Fetoskopie erforderlich.

Therapie

Verschiedene Versuche sind gemacht worden, um die immunologische Funktionsfähigkeit wieder herzustellen. Die Transplantation von fetalem Thymus (TOURAINÉ et al 1978) hatte nur einen begrenzten Erfolg. Eine Knochenmarks-Transplantation wurde bei 3 Patienten vorgenommen. Zwei dieser Patienten verstarben kurz darauf an viralen Infektionen. Der dritte Patient erreichte einen stabilen Chimärismus und partielle immunologische Rekonstitution. 18 Monate nach Transplantation ging es ihm gut (FISCHER et al 1984a). Ein von TOURAINÉ et al (1980a) beschriebener Patient starb 4 Monate nach Knochenmarks-Transplantation durch einen HLA-identischen Bruder.

Die Langzeitanalyse und Patienten mit Knochenmarkstransplantation und Wiederherstellung der Lymphocytenfunktion wird zeigen, ob Lymphocyten mit normaler HLA-Expression den ganzen ID beim BLS korrigieren können.

5.5 X-CHROMOSOMAL GEBUNDENE LYMPHOPROLIFERATIVE

ERKRANKUNG (PURTILO-SYNDROM)

Beim X-chromosomal vererbten lymphoproliferativen Syndrom (XLP) handelt es sich um einen nach Epstein-Barr-Virus-Infektion erworbenen ID. Er ist charakterisiert durch tödliche oder chronische infektiöse Mononukleose, progressive Hypogammaglobulinämie, aplastische Anämie oder malignes B-Zell-Lymphom (PURTILO et al 1982). Studien an 100 Patienten mit XLP zeigten eine große Zahl immunologischer Defekte:

- a) Hypogammaglobulinämie trat bei 19 von 100 Patienten auf (PURTILO et al 1982)
- b) anormale in vitro Synthese von Immunglobulinen (lymphoblastoide Zelllinien von XLP-Patienten produzierten jedoch normale Mengen von Immunglobulinen, was eher für einen Regulationsdefekt, als für einen primären B-Zell Defekt spricht (LINDSTEN et al 1982))
- c) fehlende Bildung von Anti-EBNA (SAKAMOTO et al 1980)
- d) verminderte Antikörper-abhängige zelluläre Cytotoxizität gegen EBV-infizierte Zellen bei 6 von 11 Patienten (HARADA et al 1982)
- e) anormale Spiegel von OKT 4 und OKT 8 und verändertes Verhältnis von OKT 4 zu OKT 8 (SEELEY et al 1981)
- f) fehlende Eliminierung von autologen, EBV-infizierten, lymphoblastischen Zelllinien, durch einen Mangel an T-Zell-vermittelter Immunität gegenüber EBV (HARADA et al 1982).

- g) unkontrollierte Aktivierung der anormalen NK-Zellen (SULLIVAN et al 1983)
- h) Destruktion des Thymus-Epithels (PURTILO et al 1981)
- i) Defekte T-Zell-Regulierung (OCHS et al 1983b), d.h. verminderte sekundäre Immunantwort, gegenüber $\emptyset \times 174$ in vivo; kein Umschalten von IgM auf IgG Synthese.

Von September 1978 bis 1983 sind ungefähr 130 Fälle mit XLP in verschiedenen Familien beobachtet worden (PURTILO et al 1982). Es trat in USA, Canada, Großbritannien, Skandinavien, der Türkei und Israel auf. Die Prognose ist schlecht. Der Tod trat in ca. 70 % der Fälle durch Infiltration der Leber und darauffolgendes Leberversagen oder lymphatische Zellinfiltration in anderen Organen ein. Wenn die Patienten eine aplastische Anämie entwickelten, verstarben sie gewöhnlich nach 2-4 Wochen, langsamer entwickelte sich eine Hypogammaglobulinämie, oder ein malignes B-Zell-Lymphom. Die verschiedenen phänotypischen Expressionen des XLP scheinen eher durch die Immunantwort, als durch unterschiedliche Virus-Untergruppen ausgelöst zu werden, sie können sogar bei einem Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten anders sein (PURTILO 1983).

Es können sich Schwierigkeiten ergeben, Patienten mit Immundefekt nach EBV-Infektion zu diagnostizieren, da die Patienten unfähig sind, heterophile oder EBV-spezifische Antikörper zu bilden. Bei einigen ist dies jedoch in geringem Umfang möglich. EBV-spezifische Antikörper-Bildung der IgM-Klasse gegenüber viralem Capsid Ag (VCA) ist in der akuten Infektionsphase möglich. IgG-anti-VCA liegen vor, wenn die Infektion weiter zurückliegt (PURTILO et al 1982). Allen Patienten fehlt die T-Zell-Funktion, welche nötig ist, um anti-EBNA zu bilden (SAKAMOTO et al 1980).

Routinediagnostische Befunde zeigten atypische Lymphocytose (z.B. plasmacytoide Lymphocyten) und erhöhte Level von polyklonalem Serum-Ig. Meist sind zwei oder mehr männliche Verwandte der Mutter auch von dem XLP betroffen. Die Mütter betroffener männlicher Kinder weisen erhöhte und persistierende EBV-spezifische Antikörpertiter auf, z.B. VCA-IgA oder IgM oder "early Antigen"-Antikörper. Angeborene Mißbildungen (meistens Herz oder Gehirn) können sowohl bei weiblichen, als auch männlichen Kindern der Überträgerinnen auftreten. Phänotypische Erscheinungen des XLP treten bei keiner dieser Frauen auf. Die Diagnosestellung für "Risikomänner" hat sich als schwierig erwiesen, da vor EBV-Infektion kein eindeutiger Beweis einer Immundysfunktion gefunden werden konnte. Aus dem gleichen Grund ist eine pränatale Diagnose momentan nicht möglich. Das XLP ist jedoch sehr wahrscheinlich, wenn die Mutter anormale EBV-Antikörper-Titer aufweist, d.h. Überträgerin ist. "Risikomänner", deren Mütter nachweislich Überträgerin sind, können weiter getestet werden durch den Bakteriophagen ØX174: ein fehlender Wechsel der Antikörper-Produktion von IgM auf IgG-Antikörper ist von OCHS et al (1983b) beschrieben worden. Fünf Patienten mit XLP und drei Risikopatienten (welche später erwiesenermaßen das Syndrom hatten) wiesen dieses Phänomen auf.

Es müssen noch viele Dinge bezüglich der genetischen und molekularen Grundlage des ID geklärt werden. Tests für Purin-Abbauenzyme in den Erythrocyten von XLP-Patienten ergaben nichts Ungewöhnliches. Es konnten auch keine mikrotubulären Veränderungen in lymphatischen Zellen festgestellt werden. Veränderungen in Konzentration und Untergruppen von

Thymusfaktoren, Interferon und Leukotrienen sollten eventuell in regelmäßigen Abständen gemessen werden. Verschiedene Gene, welche zu einem ID führen, liegen auf dem X-Chromosom. Die Frage ist, ob dieser ID hier aufgrund einer Mutation von Regulator- oder Strukturgenen auftritt und wo diese auf dem X-Chromosom liegen.

Die genaue genetische Grundlage für die lymphoproliferativen Symptome ist noch ungeklärt. PURTILO (1983) nimmt an, daß spezifische cytogenetische Veränderungen an Chromosomen auftreten. In diesem Fall kämen die Chromosomen 14, 22 und 2 in Frage, da die genetischen Loci für Ig hier lokalisiert sind. Er stützt sich dabei auf das Modell des afrikanischen Burkitt Lymphoms (KLEIN 1979). Möglicherweise verändern sich die Genloci in genetisch aktivierten mit EBV infizierte Zellen. Reziproke Translokationen zwischen diesen 3 Chromosomen und Chromosom 8 treten auf und setzen den Ig-Phänotyp des Lymphoms fest. ROWLEY (1982) vermutete, daß die Transposition von für die Ig Synthese verantwortlichen Loci auf dem langen Arm von Chromosom 8, ein Onkogen aktiviert und so die Onkogenese fördert. Die Zelle entgeht jeder Art von Immunregulation und anderen Kontrollmechanismen.

Immuntherapie mit EBV-spezifischen γ -Globulinen und Interferon und neue antivirale Medikamente ebenso wie genetische Beratung sind wichtige Schritte, um XLP zu verhindern.

6. IMMUNDEFEKTE VERBUNDEN MIT ANDEREN STÖRUNGEN

6.1 IMMUNDEFEKTE IN ZUSAMMENHANG MIT CHROMOSOMOPATHIEN

Es sind verschiedene Immundefekte im Zusammenhang mit sowohl autosomalen als auch gonosomalen Chromosomenaberrationen beschrieben worden. CANDY et al (1979) diagnostizierte Chromosomenanomalien bei 4 Patienten mit ID. NURMI et al (1982b) beschrieben 6 Patienten mit verschiedenen autosomalen und zwei Patienten mit X-chromosomalen Deletionen und ID. HULTEN (1978), TIEPOLO et al (1979), FRYNS et al (1981) entdeckten bei 3 Patienten mit centromerischer Instabilität der Chromosomen 1, 9 und 16 verschiedene Immundefekte. WEEMAES et al (1981) beschrieben das "Nijmegen Breakage Syndrom" bei 2 Geschwistern. Hier liegt eine Form der Chromosomeninstabilität mit multiplen Änderungen von Chromosom 7 und 14 vor. PURTILO & SULLIVAN (1979) fanden heraus, daß das X-Chromosom zur menschlichen Immunkapazität beiträgt. NURMI et al (1982b) beschrieben einen ID mit Deletion des kurzen Armes des X-Chromosoms.

Es würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen, genauer auf die verschiedenen Ergebnisse der oben genannten Chromosomenanalysen einzugehen. Im Folgenden soll deshalb auf die drei im WHO-Meeting-Report in Zusammenhang mit ID genannten Chromosomenabberationen eingegangen werden:

Bloom Syndrom, Fanconi Anämie und Down Syndrom.

Hinzuzufügen ist noch, daß bis jetzt noch keine systematische Analyse der Immunantwort bei Patienten mit verschiedenen chromosomalen Abweichungen durchgeführt worden ist. Diese Art der Analyse könnte eine wichtige Information über die genetische

Kontrolle der Immunantwort geben. Bis jetzt weiß man lediglich, daß

- a) die X-Chromosomenzahl direkt proportional zur Ig-M Konzentration im Serum ist (RHODES et al 1969)
- b) die HLA-Gene ebenso wie C3, C4 und Faktor B auf Chromosom 6 liegen (DUPONT et al 1978)
- c) die neutrophile Chemotaxis durch Chromosom 7 reguliert wird (RUUTU et al 1972)
- d) eine bestimmte Deletion von Chromosom 18 mit IgA-Mangel verbunden ist (FEINGOLD et al 1969)

6.1.1 BLOOM SYNDROM

Klinik

Bloom beschrieb 1954 einen neun Jahre alten Jungen und zwei andere Patienten mit proportionierter Kleinwüchsigkeit und einem durch Sonnenlicht auslösbaren Ausschlag. Ungefähr hundert weitere Fälle sind inzwischen beschrieben worden. Kardinalsymptome sind intrauterine Wachstumsverzögerung (das Geburtsgewicht liegt unter 2500 g), Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht, welches ein teleangiektatisches Erythem auslöst. Dieses Erythem tritt im Kindesalter auf und betrifft ausschließlich Wangen, Nase, Ränder der Augenlider, Stirn, Ohren und auch die Dorsalseiten der Hände und Streckseiten der Unterarme (GERMAN 1969; PRESTON 1973; DUGOIS et al 1974; MARANDIAN et al 1977, RODERMUND & HAUSMANN 1978).

Häufig sind auch Café-au-lait-Flecken. Weitere Charakteristika sind das erhöhte Risiko für verschiedene maligne Neoplasien (BRAUN-FALCO & MARGHESCU 1969; GERMAN 1969; GERMAN et al 1977) und Hypogonadismus bei Männern (KAULI et al 1977). Bei ca. 1/3 der Patienten treten rezidivierende Infektionen (Hauptsächlich Pneumonien und Diarrhöen) aufgrund des Immundefektes auf.

Vermehrte Chromosomenbrüche sind in den Blutlymphocyten und kultivierten Fibroblasten der Patienten beobachtet worden, insbesondere die Bildung quadriradialer Figuren zwischen homologen Chromosomen (GERMAN et al 1965; SCHROEDER & GERMAN 1974; GERMAN 1974).

Es besteht eine sehr hohe Zahl an Schwesterchromatid-Austauschen (GERMAN et al 1974; CHAGANTI et al 1974; SPERLING et al 1976; GERMAN et al 1977b; DICKEN et al 1978). Gewöhnlich liegen in den Zellen Gesunder ca. 12 Austausch/Zelle vor, in den Zellen von Bloom-Syndrom Homozygoten findet man einen 5-10fachen Anstieg dieser Rate (BARTRAM et al 1976; KUHN & THERMAN 1979; Außerdem beobachtete man einen phänotypischen Dimorphismus bei einigen Patienten (GERMAN et al 1977b; VANDERSCHUEREN-LODEWEYCKX et al 1984), d.h. man findet neben normalen Zellen auch Zellen mit einem 10fachen Anstieg des Schwesterchromatid-Austausches. Die Ursache dafür ist ungeklärt.

Immunologie

Charakteristisch für das Bloom-Syndrom sind verminderte Level mindestens einer Klasse von Immunglobulinen (IgA, IgG, IgM) (SCHOEN & SHEARN 1967; HÜTTENROTH et al 1975; WEEMAES et al 1979). Die immunologischen Störungen können eine variable Ausprägung haben, der spezifische Mangel einer bestimmten Immunglobulinklasse ist jedoch bei allen betroffenen Familienmitgliedern einer Familie gleich. (HÜTTENROTH et al 1975; WEEMAES et al 1979). Die T-Zell-Funktion ist vermindert bezüglich ihrer Reaktion in der MLR (HÜTTENROTH et al 1975; WEEMAES et al 1979). T- und B-Zell-Zahlen erwiesen sich jedoch als normal (HÜTTENROTH et al 1975; WEEMAES et al 1979). Die Blutlymphocyten einiger Patienten wiesen eine verminderte Proliferation nach Stimulation mit PWM auf und synthetisierten nach 5-tägiger Inkubation mit PWM weniger Immunglobulin als normale Kontrollen. Die Proliferation

auf PHA war normal (HÜTTENROTH et al 1975). WEEMAES et al (1979) fanden unterschiedliche Ergebnisse bezüglich PWM und PHA Stimulation, welche in 2 Familien mit je zwei BS-Patienten differierte: beim 1. Geschwisterpaar war die Reaktion auf beide Agentien vermindert, beim 2. Paar normal. Die Antikörper-Bildung nach spezifischer Stimulation mit Antigenen war einmal erhöht, einmal erniedrigt. HÜTTENROTH et al (1975) zeigten bei ihren 4 nichtverwandten Patienten generell eine verminderte Antikörper-Bildung.

Die Ursache für den Immundefekt ist noch weitgehend ungeklärt. HÜTTENROTH et al (1975) vermuteten, daß die immunologischen Anomalien beim BS sekundär auf eine Störung der zellulären Proliferation zurückzuführen sind. Dagegen spricht, daß kein ganz spezifischer Immundefekt vorliegt. HAND & GERMAN (1975) wiesen ein verzögertes DNA-Kettenwachstum, vermutlich aufgrund verminderter Replikation nach. Ebenso zeigten sie (HAND & GERMAN 1977) eine verminderte mitotische Aktivität in den Fibroblastenkulturen. Dies wird eventuell durch die herabgesetzte in vitro-Lymphocytenantwort nach Stimulation mit bestimmten Agentien deutlich. Auch WEEMAES et al (1979) meinten, daß die verminderte Lymphocytenstimulation in vitro eine Konsequenz der defekten DNA-Synthese ist und nicht eine wirkliche immunologische Anomalie. TANIGUCHI et al (1982) nahmen an, daß die Ursache der immunologischen Störung eine fehlende B-Zell-Reifung und ein T-Zell-Regulationsdefekt ist.

Eine Korrelation zwischen Schwester-Chromatid-Austausch-Rate (SCA-Rate) und Häufigkeit der immunologischen Störungen ist nicht nachgewiesen worden. Dagegen spricht auch, daß die SCA-Rate bei allen Patienten ungefähr gleich hoch ist, aber immunologische Unterschiede bestehen.

Eine genetische Heterogenität könnte die Ursache für die immunologischen Unterschiede des BS sein.

Prognose und Häufigkeit

Das Geschlechtsverhältnis beim BS beträgt M25:F17 (RODER-MUND & HAUSMANN 1978). Die Prognose quod vitam wird vor allem durch die Neigung zum Auftreten bösartiger Prozesse getrübt. Mit zunehmendem Alter kommt es jedoch zur Abschwächung der Sonnenempfindlichkeit. Erwachsene Patienten sind selten größer als 1,50m, Männer haben kleine Hoden und sind nicht fertil. Die Vererbung ist AR. Gehäuft tritt das Syndrom bei osteuropäischen Juden auf (GERMAN et al 1977a).

Diagnostik

Für die Diagnosestellung des BS bietet sich die Demonstration des spontanen, erhöhten Schwester-Chromatid-Austausches an (CHAGANTI et al 1974; SCHROEDER 1982), welcher durch Mutagene noch gesteigert werden kann. (SHIRAISHI & SANDBERG 1978; KRAM et al 1979; KREPINSKY et al 1979; SCHMIDT-PREUSS et al 1981).

Bei Heterozygoten ist eine erhöhte chromosomale Bruchrate noch nicht beobachtet worden. Die SCA-Rate ist normal, obwohl die Fibroblasten der Heterozygoten eine verminderte

SCA-Normalisierungskapazität in gemeinsamer Kultur mit Zellen von Bloom-Syndrom-Patienten haben (BARTAM et al 1979; 1981; RÜDIGER et al 1980; RÜDIGER 1982). Für die Diagnose Heterozygoter schlagen FRORATH et al (1984) eine erhöhte Zahl spontan auftretender Mikronuclei in kultivierten Fibroblasten als sensitive Indikation für die chromosomalen Brüche vor, welche eine klare Trennung der Heterozygoten, sowohl von Homozygoten als auch von normalen Kontrollen erlauben. Die Testergebnisse konnten durch die Zugabe von Mutagenen nicht gesteigert werden. FRORATH et al (1984) schlossen aus der erhöhten chromosomalen Zerstörung, daß auch Heterozygote ein erhöhtes Malignitätsrisiko haben.

Als pränatale Diagnose sind theoretisch cytogenetische Methoden geeignet, welche auf der erhöhten chromosomalen Bruchrate basieren.

Therapie

Als Therapie kommen Antibiotika bei Infektionen in Frage. Bei einem Patienten ist ein partieller Hypophysenausfall angenommen aber nicht dokumentiert worden (KEUTEL et al 1967). VANDERSCHUEREN & LODWEYCK et al (1984) beschrieben einen Fall, bei dem das Wachstum durch Gabe exogenen menschlichen Wachstumshormons gesteigert werden konnte.

6.1.2 FANCONI ANÄMIE

Klinik

Die FA ist eine AR-vererbte Erkrankung, welche durch verschiedene kongenitale Mißbildungen und eine Pancytopenie charakterisiert ist. Die Anomalien setzen sich zusammen aus Hautpigmentierungen, Microcephalie, Kleinwuchs, Skelettanomalien (besonders Radius und Daumen) und Mißbildungen von Herz und Niere (FANCONI 1967; BEARD 1976; SCHROEDER et al 1976a). Die Symptome sind sowohl in verschiedenen Familien, als auch bei verschiedenen Kindern der gleichen Familie außergewöhnlich variabel. Sogar beim gleichen Patienten können die Symptome innerhalb einer längeren Zeitperiode variieren (SCHROEDER et al 1976a; MC INTOSH et al 1979). Zum Teil können die Mißbildungen auch fehlen, eine Tatsache, welche die Diagnose zusätzlich erschwert.

Auf zellulärer Ebene manifestiert sich die Erkrankung durch verminderte Überlebensrate (FUJIWARA et al 1977; WEKSBERG et al 1979), eine hohe spontane Chromosomenbruchrate (SCHROEDER et al 1964; BLOOM et al 1966; SWIFT & HIRSCHHORN 1966; SASAKI 1978) und einem ausgeprägten chromosomalen Schaden nach Exposition gegenüber alkylierenden Agentien (SCHULER et al 1969; HIGURASHI & CONEN 1973; SASAKI & TONOMURA 1973; SASAKI, 1975; HEDDLE et al 1978; POLANI 1979).

Ätiologie

Die molekulare Basis des Defektes ist weitgehend unbekannt, da die Tests, welche unter anderem auf der Analyse der Reparaturenzym-Aktivität der DNA basieren keine konstanten Ergebnisse gezeigt haben (FUJIWARA et al 1977; SASAKI 1978; KAY et al 1980). JOENJE et al (1978) vermuteten, daß ein verminderter Level von Erythrocyten-Superoxid-Dismutase für den erhöhten spontanen Chromosomenschaden bei Patienten mit FA verantwortlich sein könnte. Die zugrundeliegende Hypothese ist, daß ein freies Superoxid-Radikal (O_2^-) einen exzessiven Chromosomenschaden verursachen kann, wenn das Enzym, welches für seine Eliminierung verantwortlich ist, fehlt. BROWN & HARNDEN (1978) konnten dies jedoch nicht bestätigen.

Eine genetische Heterogenität wird aufgrund der Variabilität von sowohl klinischen, als auch zellulären Manifestationen angenommen.

Prognose

Die Prognose der FA ist aufgrund der progressiven medullären Aplasie oder (weniger häufig) durch akute Leukämien (SWIFT 1976; BOURGEOIS & HILL 1977; KRISHNAN et al 1978; PRINDULL et al 1979) schlecht. Auch das Risiko für andere Neoplasmen ist erhöht (CALDWELL et al 1979). Meistens wird die Diagnose zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr gestellt, wenn das Versagen des Knochenmarks offensichtlich wird. Oft ist dies verbunden mit einem erhöhten fetalen Hämoglobin. Die Überlebensrate von Beginn der aplastischen Anämie an beträgt 5 Jahre. Die Todesursache sind meist Blutungen, Infektionen oder Leukämien.

Diagnostik

Die Diagnose wird aufgrund der chromosomalen Analyse peripherer Blutlymphocyten durchgeführt. Die Tests basieren auf der schon erwähnten, erhöhten Sensitivität gegenüber alkylierenden Agentien, da die spontane Chromosomenbruchrate sehr stark zwischen erhöhten und normalen Werten variiert (BUSHKELL et al 1976; SCHROEDER et al 1976; MC INTOSH et al 1979; NORDAN et al 1979; DOSIK et al 1979). Auch Heterozygote für FA weisen keine erhöhte spontane Bruchrate auf (AUERBACH & WOLMAN 1978).

BERGER et al (1980) untersuchte den Effekt von Cyclophosphamid-Metaboliten auf FA-Zellen. Er wies eine erhöhte chromosomale Bruchrate in FA-Lymphocyten nach, welche mit dem Serum eines mit Cyclophosphamid behandelten Patienten inkubiert worden waren. Es wurde kein Effekt beobachtet bei vergleichbaren Konzentrationen in Zellen von Heterozygoten oder Kontrollen. Auch Nitrogen Mustard bewirkte eine erhöhte Chromosomenbruchrate in den mit PHA-stimulierten Lymphocyten von FA-Patienten. Das gleiche Agens löste in der Kultur von FA-Heterozygoten einen vermehrten Schwester-Chromatid-Austausch aus (BERGER et al 1980). Eine klare Unterscheidung zwischen FA-Patienten und ihren heterozygoten Eltern ist dadurch möglich. AUERBACH et al beschrieben das gleiche Phänomen nach Inkubation der Zellen mit Diepoxibutan (AUERBACH & WOLMAN 1976, 1978; AUERBACH et al 1979; 1981). Dieser Test wird benutzt, für die pränatale, postnatale und Überträger-Diagnose von FA. In der Amnionflüssigkeit von vier Risikofeten konnte bei einem die Diagnose einer FA ausgeschlossen und bei dreien bestätigt werden (AUERBACH et al 1981).

Auch VOSS et al (1981) berichteten von einem Risikofeten. Bei diesem konnte nach Abort die pränatale Diagnose anhand anatomischer Befunde und Befunde in kultivierten fetalen Hautfibroblasten bestätigt werden. Die Lymphocyten von FA-Heterozygoten hatten bei dem Test mit Diepoxibutan 0,21 - 0,26 Brüche/Zelle, die der Homozygoten 0,68-1,1 Brüche/Zelle (AUERBACH & WOLMAN 1976, 1978).

Therapie

Die Therapie der Wahl ist die KM-Transplantation (GLUCKMAN et al 1984). Die Methoden sind in letzter Zeit verbessert worden, unter anderem durch das Weglassen, bzw. die Senkung des Cyclophosphamids zur Konditionierung. In der Literatur sind 21 Patienten mit FA beschrieben, welche wegen der KM-Transplantation mit Cyclophosphamid behandelt wurden. 38% waren Langzeitüberlebende, 71% entwickelten eine akute GVHR (GLUCKMAN et al 1984). Diese schlechten Ergebnisse sind zum Teil auf eine verminderte Toleranz von Cyclophosphamid zurückzuführen.

AUERBACH et al (1983) zeigten, daß die FA-Zellen nicht so sensitiv gegenüber Procarbazin sind. Aufgrund dessen wurde Procarbazin abwechselnd mit Antithymocyten-Globulin und zusätzlich mit niedrigen Dosen einer Ganzkörperbestrahlung bei 3 Patienten durchgeführt. Diese Therapie wurde gut toleriert.

6.1.3 DOWN SYNDROM

Klinik

Das Down Syndrom, gekennzeichnet durch ein zusätzliches Chromosom 21 oder eines Teiles seines langen Arms in allen oder fast allen Körperzellen, führt zu verschiedenen Mißbildungen, geistiger Retardierung und Wachstumsverzögerung durch mehr oder weniger unbekannte Mechanismen. Verschiedene klinische Beobachtungen haben gezeigt, daß Patienten mit Down Syndrom (DS) genetische Anomalien in ihrem Immunsystem haben, d.h. ein 15 mal höheres Leukämierisiko, ein höheres Risiko für respiratorische Infektionen und antithyroide Antikörper. Vor der Antibiotika-Ära starben 75 % der Kinder mit DS vor der Pubertät wegen rezidivierenden Infektionen (SEGER et al 1977). Man muß natürlich zugeben, daß umweltbedingte und auch anatomische Faktoren zu diesen Beobachtungen beitragen können, aber auch bei anderen chromosomalen Anomalien sind immunologische Defekte nachgewiesen worden (SEGER et al 1976).

Immunologie

Grund für die Immunpathologischen Phänomene beim Down-Syndrom ist ein kombinierter Defekt der zellulären und humoralen Immunität, über dessen genaue Ausprägung zum Teil widersprüchliche Auffassungen in der Literatur bestehen.

Von DUSE et al 1980 wurde nachgewiesen, daß die Aktivität des Thymus-abhängigen Serum-Faktors (SF) bei 18 Kindern mit DS signifikant niedriger war als bei 14 Kontrollen.

Dies hatte ein Versagen in der Differenzierung von peripheren postthymischen Vorstufen zu vollen immunkompetenten T-Lymphocyten zur Folge, da dieser humorale Thymus-Faktor teilweise die T-Lymphocyten Differenzierung steuert (BACH & CARNAUD 1976; KHAN 1978). Von HANZEL et al (1979) konnte gezeigt werden, daß die in vivo und in vitro Zugabe von Thymusfaktoren den Prozentsatz "reifer" T-Lymphocyten erheblich steigerte. Es ist auch ein morphologischer Beweis für die Thymus-Störung im DS gezeigt worden (BENDA & STRASSMANN 1965; ASTALDI et al 1977), dessen charakteristisches Zeichen die Degeneration der Hassall'schen Körperchen ist. Der Status gleicht einer Thymus-Involution mit kleinem anormalen Thymus ohne Lymphocyten und corticaler Atrophie.

GERSHWIN et al 1977 versuchten die prozentuale Verminderung von Ig A beim DS mit einem Thymusfunktionsdefekt zu erklären, da in menschlichen und tierischen Modellen mit kongenitalen oder erworbenen Thymusanomalien und Autoantikörpern (CLAMAN et al 1970; AMMANN & HONG 1971) veränderte Ig-A Serumlevel vorliegen.

Auch LEVIN et al (1975), UGAZIO et al (1977) und BURGIO et al (1978) sind der Meinung, daß eine verminderte Aktivität hormonaler Thymusfaktoren ein frühes Charakteristikum der ID beim DS ist.

Weiterhin steht fest, daß Patienten mit DS eine erhöhte Sensibilität gegenüber dem antiviralen Effekt von Interferon besitzen, vermutlich deshalb, weil das "If Rec"-Gen (Interferon-Rezeptor-Gen), welches für die Oberflächen Rezeptoren für Interferon kodiert, auf Chromosom 21 liegt. Neben vielen anderen Effekten wird Interferon die Fähigkeit zugeschrieben,

die Proliferation vieler Zell-Typen zu verhindern. EPSTEIN et al (1980) fanden eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber dem Reifungs-Hemmeffekt von Leukocyten-Interferon bei peripheren Blutmonocyten und damit eine fehlende Reifung dieser Monocyten zu Makrophagen. Ursache dieser Tatsache ist vermutlich die vermehrte Anwesenheit von Interferon-Rezeptoren auf der Oberfläche von Tris.21 Monocyten. Da Tris 21 Lymphocyten nachgewiesenermaßen normale Mengen von Interferon bilden, aber sensibler auf seine inhibitorischen Effekte reagieren, könnte eine Abschwächung der Immunantwort zu früh erfolgen und der Immundefekt dadurch ausgelöst werden. TAN et al (1973); EPSTEIN & EPSTEIN (1980); NURMI et al (1982) schlagen vor, daß die Interaktion zwischen natürlichen Killer-Zellen und Interferon gestört ist. Die natürliche Killerzell-Aktivität ist im Blut von Patienten mit DS trotz einer erniedrigten Antwort auf Interferon erhöht. Das zeigt, daß die NK-Zellen entweder zu sensitiv gegenüber Interferon reagieren, oder daß sie bereits durch endogenes Interferon gesättigt sind. Als weitere Erklärung für die gesteigerte Killerzell-Aktivität führten NURMI et al (1982a) die schon erwähnte Thymusfunktionsstörung an: die Aktivität dieser Zellen war auch in thymuslosen Mäusen erhöht (KIESSLING et al 1975). Dies legt die Vermutung nahe, daß natürliche Killerzellen prä-T-Zellen repräsentieren. Infolge eines Thymusdefektes wird eine exzessiv hohe NK-Zellaktivität produziert, da eine korrekte Differenzierung der Zellen unmöglich ist.

Durch BARKIN et al (1980) und BARROETA et al (1983) konnten Defekte der Monocyten-Chemotaxis nachgewiesen werden, eventuell begründet durch Anwesenheit eines humoralen Inhibitors. Der Defekt in der Wanderung der mono-

nukleären Phagocyten kann die ganzen Zellinteraktionen, die für die AK-Produktion gebraucht werden, beeinträchtigen und so zu einer verzögerten hypersensitiven Hautreaktion führen. Dies ist bei DS-Patienten beschrieben worden (LEVIN et al 1975, 1979).

Die Natur des chemotaktischen Defektes der Leukocyten ist nicht vollständig geklärt (KHAN et al 1975; BJÖRKSTEN et al 1979). Eventuell kommen intrinsische Zellanomalien (RAAB et al 1966; HSIA et al 1971; MALECH et al 1977; GALLIN et al 1980; ZAKHIREH & MALECH 1980) oder Veränderungen in der Subpopulation von Leukocyten (FALK & LEONARD 1980) in Frage. Auch bei einer Monosomie 7 wurde eine defekte Leukocyten-Chemotaxis beschrieben und auf eine Verminderung eines Oberflächenglykoproteins mit hohem MG zurückgeführt (GAHMBERG et al 1979).

Obwohl BARROETA et al (1983) keine Altersabhängigkeit für die Mobilität mononukleärer Phagocyten nachweisen konnten, stellten KLEIN R. B. et al (1977) zunehmende Werte mit steigendem Alter bei normalen Kindern fest. Es muß jedoch gesagt werden, daß hier die Altersspanne der Testpersonen größer war als bei BARROETA et al (1983).

Bezüglich der Antikörpermenge und der Zahl der B- und T-Lymphocyten liegen verschiedene Meinungen vor, ebenso über Einfluß von Alter und Institutionalisation von Patienten auf gewisse Faktoren des Immunsystems. So konnten REISER et al (1976); WHITTINGHAM et al (1977) EPSTEIN & EPSTEIN (1980) keine Reduktion von T- und B-Zellen finden, während andere Autoren (BURGIO et al 1975, 1978, 1983, LEVIN et al 1979; SCHLESINGER et al 1976; GERSHWIN et al 1977; UGAZIO et al 1977; DUSE et al 1980, NURMI et al 1982a) eine

Verminderung der T-Lymphocyten feststellen konnten. Ebenso konnten ARGARWAL et al (1970); FOWLER et al (1973) CUPPLES & TAN (1977); EPSTEIN & EPSTEIN (1980) keine verminderte Antwort der Lymphocyten auf Mitogenstimulation feststellen. Allerdings wird von RIGAS et al (1970); BURGIO et al (1975); SEGER et al (1977); GERSHWIN et al (1977); SERRA et al (1978); NURMI et al (1982a); BARROETA et al (1983) das Gegenteil behauptet. Da bei DS-Patienten erst ab dem 10. Lebensjahr eine verminderte Antwort auf polyklonale T-Zell-Aktivatoren festgestellt wurde (AGARWAL et al 1970; BURGIO et al 1975, 1978; SEGER et al 1977; DUSE et al 1980), wird eine Altersabhängigkeit angenommen.

GERSHWIN et al (1977) stellten leicht erhöhte B-Zellzahlen fest. Diese sind eventuell sekundär durch rekurrende Kindheitsinfektionen ausgelöst (WHITTINGHAM et al 1977), d.h. durch Ausübung eines ständigen antigenetischen "Stresses" auf das Immunsystem. Durch die "Institutionalisierung" versuchen auch andere Autoren (RIGAS et al 1970; KALDOR & PITT 1971; FOWLER & HOLLINGSWORTH 1973) den Immundefekt beim DS zu erklären. BARKIN et al (1980) konnten eine verminderte Chemotaxis der Monozyten und Neutrophilen sowohl bei institutionalisierten Personen ohne DS, als auch bei DS-Patienten gegenüber einer Kontrollgruppe feststellen.

Bezüglich der Antikörper wurde festgestellt, daß DS-Patienten eine prozentuale Ig A und Ig M Verminderung aufweisen, während Ig D und Ig G erhöht waren (GERSHWIN et al 1977). Eine Erklärung für die Ig A-Verminderung wurde oben schon gegeben. Da die erhöhten Ig G Serum-Level mit der Anwesenheit von HAA ("Hepatitis associated Ag") korrelieren, könnte das die Ig G Anomalie erklären.

BARKIN et al (1980) sind der Meinung, daß sowohl Ig A, als auch Ig G mit dem Alter ansteigen.

Vor kurzem wurden von KOUVALAINEN et al (1984) eine erhöhte Adenosin-desaminaseaktivität und ebenso eine erhöhte Aktivität anderer Purin-Metabolisierungs-Enzyme in betroffenen Erythrocyten und Lymphocyten gefunden. Wegen der Schlüsselrolle, die diese Enzyme im Immunsystem einnehmen, könnte eine Verbindung mit der Immundefunktion im DS bestehen, obwohl bisher eigentlich nur ID mit einem Mangel dieser Enzyme beschrieben worden sind.

Diagnostik

Das Risiko des Auftretens einer Trisomie 21 beträgt 1 auf 770 Lebendgeburten bei Kaukasiern, amerikanischen Negroiden und Japanern. Es ist streng an das Alter der Mutter gekoppelt mit 1 : 2500 Geburten bei 20jährigen oder jüngeren Müttern und 1:55 Geburten bei Müttern über 45 Jahren. Das Risiko steigt rapide, wenn die Mutter über 35 Jahre alt ist. Es besteht ein leichtes Überwiegen männlicher Betroffener.

Das Wiederholungsrisiko für Geschwister des Patienten ist kleiner als 1% bei 96% der Patienten; 5-20 % bei ca. 4% der Patienten, d.h. für solche mit einer t (21q22q) oder den meisten anderen Translokationen bei einem Elternteil. Es beträgt 100 % bei weniger als 1% der Patienten, d.h. solche mit einer t (21q21q) Translokation bei Isochromosomenbildung bei jedem Elternteil. Für Kinder des Patienten beträgt das Risiko 1:2, d.h. 50%.

Eine "Carrierdiagnose" kann durch den Nachweis einer balancierten Translokation $t(DqGq)$ oder $t(GqGq)$ gestellt werden. Wenn die Mutter eine $t(DqGq)$ Translokation hat, beträgt das Risiko ca. 10-20% für jede Schwangerschaft ein betroffenes Kind zu bekommen; bei einer $t(DqGq)$ Translokation des Vaters 2-5%. Bei einer $t(GqGq)$ jedes Elternteils beträgt das Risiko 100%, ist nur ein Elternteil betroffen, entspricht das Risiko dem der $t(DqGq)$ Translokation. Die Möglichkeit eines "Mosaiks", d.h. das Auftreten normaler und Trisomiezellen bei einem Elternteil ist möglich. Der Phänotyp dieser Personen ist variabel, meistens findet man jedoch ein intermediäres Auftreten klinischer Symptome des DS, es gibt aber auch absolut normale Patienten. Eine Identifizierung erfolgt durch cytogenetische Demonstration von sowohl normalen als auch von DS Zellen, durch die Geburt eines betroffenen Kindes oder durch klinische Zeichen des DS. Das Risiko, ein Kind mit DS zu bekommen, steigt natürlich, aber nicht bis zum theoretischen Maximum von 50%. Pränatale Diagnose ist möglich, sowohl durch Amnioskentese als auch durch Chorionzottenbiopsie. SIMONI & BRAMBATI (1983) wiesen eine Tris 21 bereits in der 11. SSW durch Chorionzottenbiopsie nach. Die Therapie ist rein symptomatisch.

6.2 ZINK MANGEL

6.2.1 ACRODERMATITIS ENTEROPATHICA

Klinik

Die Symptomatik der AE, welche AR vererbt wird, und bei beiden Geschlechtern gleich häufig vorkommt, tritt meist in der Phase des Abstillens ein, wenn die Umstellung der Ernährung von Mutter- auf Kuhmilch erfolgt. Man findet symmetrisch ausgebildete vesikulo-bullöse, pustulöse und ekzemartige Hautveränderungen mit periorifizierter und akraler Betonung. Im fortgeschrittenen Stadium erstrecken sich die Läsionen auch auf Gesicht, Gesäß und Rumpf. Konjunktivitis, Blepharitis und Stomatitis sind möglich. Zusätzlich kommt es zur Alopezie und zum Verlust von Augenbrauen und Wimpern. Die Nägel weisen eine pustulöse Paronychie und Atrophie auf.

Neben den Hautveränderungen gehören Diarrhoen mit Malabsorptionsartigen Stühlen zu den wichtigsten Symptomen. 90% aller Patienten leiden daran (GRAVES et al 1980). Mitbeteiligung des ZNS äußert sich in psychischen Auffälligkeiten, wie z.B. Apathie.

Immunologie

Bei den Patienten mit AE wird eine erhöhte Infektanfälligkeit beobachtet. Wahrscheinliche Ursache sind unter Zinkmangel beobachtete, abgeschwächte zelluläre Immunantwort sowie schwere Defekte der neutrophilen Chemotaxis (BUSINCO et al 1980, CHANDRA 1980). Ferner wurde autopsisch eine Hypoplasie des Thymus festgestellt (RODIN & GOLDMAN 1969). Die Infektanfälligkeit wird auch durch eine bei 70% der Patienten nachgewiesene Candidiasis verdeutlicht (REICH 1976).

Ätiologie

Der AE liegt eine Malabsorption des essentiellen Spurenelements Zink zugrunde. Als Ursache der verminderten Zinkresorption wird der Mangel eines "Zink-bindenden Faktors" angenommen. Er wird im Pankreas gebildet und soll im Dünndarm für den Transport von Zink verantwortlich sein (EVANS & JOHNSON 1976). Eine wichtige Rolle bei der Zinkresorption sollen auch die Prostaglandine spielen (SONG & ADHAM 1976; EVANS & JOHNSON 1977; HURLEY et al 1977).

Aufgrund der Untersuchungen von KRIEGER & EVANS (1980) wird die Picolinsäure als ein in der Muttermilch enthaltener, die Zinkresorption begünstigender Chelat-Bildner angesehen. Durch die Applikation eines Pankreasfermentpräparates, in dem diese Säure enthalten ist, erzielte man eine Besserung der Symptomatik bei einer Patientin.

Prognose und Häufigkeit

Bis 1980 sind ungefähr 350 Fälle in der Literatur beschrieben worden (STURTEVANT 1980). Vor Einführung der Therapie mit Diodoquin 1953 (Antidiarrhoikum) verstarben die Patienten in den ersten Lebensjahren meist infolge Marasmus oder Infektionskrankheiten. Bis 1978 waren in der Literatur lediglich 8 Patienten bekannt, die mit einer unspezifisch behandelten AE das Erwachsenenalter erreicht hatten (OLHOLM-LARSEN 1978), der älteste war 47 Jahre alt (TOMPKINS & LIVINGOOD 1969). In diesen Fällen lag wohl eine milde Verlaufsform der Erkrankung vor. Als charakteristisch erwiesen sich Teilremissionen oder ein schubartiger Verlauf ab der Pubertät.

Gastrointestinale Symptome traten mit Alterszunahme in den Hintergrund. An psychischen Auffälligkeiten wurden hauptsächlich Depressionen beobachtet. Nur Schwangerschaften führten zu schweren Rückfällen. Darüber hinaus wurden bei Kindern von Frauen mit AE kongenitale Mißbildungen beschrieben (HAMBRIDGE et al 1975; SEELING et al 1977).

Diagnostik

Die Diagnose einer AE läßt sich aufgrund der typischen Hautveränderungen, insbesondere, wenn zusätzliche Diarrhöen vorliegen, vermuten, jedoch nicht beweisen.

Histologische Untersuchungen, sowohl von Haut- als auch von Darmpräparaten ergaben keine charakteristischen Befunde.

Als pathognomonisch für die AE gelten, 1973 erstmals beschriebene, elektronenmikroskopisch faßbare Läsionen an den Panethzellen des Dünndarms (HEILMANN et al 1973). Die Läsionen sind bei konsequenter Zinksubstitutionstherapie reversibel. Die klinisch-chemische Diagnose wird durch die Bestimmung des Plasma bzw. Serumzinkspiegels gestellt, Werte unterhalb der Norm gelten als pathognomonisch. Außerdem ist noch die alkalische Phosphatase erniedrigt. Es besteht zwischen ihr und Zink eine signifikant positive Korrelation (WEISMANN & HOYER 1978). Unter Zinksubstitution kommt es zu einer Normalisierung beider Laborwerte. Für Zinkmangel sollen ferner polarisationsoptisch darstellbare Strukturveränderungen der Haare sprechen (DUPRÉ et al 1978). Ein Heterozygoten-Test sowie eine Möglichkeit zur pränatalen Diagnose bestehen zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht.

Therapie

Dank der Zinksubstitution ist es möglich geworden, eine komplette klinische Remission der AE zu erzielen. Das rasche Ansprechen auf die Therapie kann als Beweis für die Richtigkeit der Diagnose einer AE angesehen werden (PRASAD 1976). Zinkrefraktäre Formen sind bislang noch nicht bekannt. Eine Therapieunterbrechung führt prompt zu einem Rückfall (PORTNOY & MOLOKHIA 1976).

Eine Erklärung, warum bei einem Defekt der Zinkresorption eine Substitutionstherapie Erfolg hat, liegt wahrscheinlich darin begründet, daß bei AE nur eine partielle Resorptionsstörung existiert, die durch Gabe eines Zinküberschusses kompensiert werden kann (LOMBECK et al 1975).

6.3 METABOLISCHE ERKRANKUNGEN

6.3.1 HEREDITÄRER MANGEL AN OROTAT-PHOSPHORIBOSYL-TRANSFERASE (OPRT) UND OROTIDIN 5'-P-DECARBOXYLASE (ODC)

Klinik

Der hereditäre Mangel an OPRT und ODC ist eine seltene enzymatische Erkrankung des Pyrimidin Metabolismus (KELLEY & SMITH 1978). Sie wird AR vererbt und ist charakterisiert durch Wachstums- und Entwicklungsverzögerung, megaloblastische Anämie und unterentwickelte mentale und neuromotorische Funktionen.

Immunologie

Da bei einigen Patienten schwere Infektionen beobachtet wurden (2 Patienten starben an Varicella (HUGULEY et al 1959) und Meningitis (FOX et al 1969) wurde ein ID zunächst nur vermutet aber nicht nachgewiesen (KELLEY & SMITH 1978). Eine Lymphopenie wurde bei fast allen beschriebenen Patienten gefunden (HUGULEY et al 1959; FOX et al 1969; TUBERGEN et al 1969; WADA et al 1974).

GIROT et al (1983a, 1983b) konnten einen ID bei zwei Geschwistern nachweisen, welcher durch eine verminderte zelluläre aber normale humorale Immunität charakterisiert

war. Der Defekt wies in vivo folgende Merkmale auf:

- a) verzögerte Hautreaktion gegenüber Antigenen
- b) verminderte Zahl von T-Zellen im Blut
- c) verminderte Mitogen oder Antigen induzierte Proliferation der T_H-Zellen und verminderte zell-vermittelte Lymphocytolyse
- d) normale MLR
- e) fehlende Synthese von Plasmazellen nach Stimulation mit PWM

Punkt e) ist insofern schlecht zu erklären, als die AK-Bildung unverändert war und die Serum Ig-Level normal oder erhöht waren.

Eventuell liegt ein Mißverhältnis zwischen T-Helfer und T-Suppressor-Zellen vor, mit einer anormalen Aktivierung einer nicht spezifischen PWM-induzierten Suppression, welche nur in vitro auftritt.

BECROFT et al (1984) beschrieben jedoch einen Patienten, welcher ab seinem 17. Lebensmonat (BECROFT & PHILLIPS 1965; BECROFT et al 1969) mit Uridin therapiert wurde und nie übermäßig empfindlich gegenüber Infektionen war.

Dieser Patient scheint mit inzwischen 21 Jahren der älteste Überlebende zu sein (KELLEY 1983). Seine Immunfunktionen wurden mehrmals untersucht, zuletzt 1983, nach Beendigung der Uridintherapie. Die Immunreaktion gegenüber Candida und Mumps Antigenen war normal. Anscheinend liegen also genetisch determinierte Unterschiede der Erkrankung vor, so daß nicht immer ein ID auftreten muß.

Ätiologie

Der enzymatische Defekt betrifft zwei aufeinanderfolgende Enzyme der Pyrimidin-Biosynthese: Orotat-Phosphoribosyltransferase (OPRT) und Orotidinib 5'-phosphat-Decarboxylase (ODC). FOX et al (1973) beschrieben allerdings einen Patienten, bei dem nur ODC fehlte.

Der Aktivitätsverlust der beiden Enzyme ist deshalb schwerwiegend, weil er die Syntheserate von Uridin 5'-Monophosphat und allen anderen Pyrimidin-Nucleotiden und Deoxynucleotiden, welche für die Synthese von Ribonucleinsäure und Deoxyribonucleinsäure gebraucht werden, vermindert.

GIROT et al (1983a, 1983b) gehen davon aus, daß ein direktes Verhältnis zwischen dem enzymatischen Defekt und dem ID des T-Zell-Systems besteht. Die Akkumulation von Pyrimidin-Nucleosid Vorstufen erweist sich anscheinend als spezifisch toxisch, analog der Immundefekte, welche mit Mangel der Enzyme ADA oder PNP einhergehen (GIBLETT et al 1972; GIBLETT et al 1975). GIROT et al (1983a, 1983b) beobachteten ähnliche Anomalien wie beim PNP-Mangel: ein verzögerter Beginn der klinischen Symptome (HIRSCHHORN & RATECH 1980) sowie eine verminderte T-Zell-Funktion mit anscheinend intakter humoraler Immunität (VIRELIZIER et al 1978).

Die Ursache des Fehlens beider Enzyme bei homozygoten Individuen ist durch kürzliche Funde von MC CLARD et al (1980) geklärt worden. Er wies nach, daß die zwei Enzymaktivitäten von einem einzelnen Polypeptid abhängen, der Uridylat-Synthetase, welche Produkt eines einzelnen Gens ist (JONES M.E. 1980)

Diagnostik

Bis heute wurden 11 Patienten mit dem Enzymmangel beschrieben (HUGULEY et al 1959; NEIMANN et al 1965; HAGGARD & LOCKHART 1967; ROGERS L.E. et al 1968; BECROFT et al 1969; FOX et al 1969, 1973; TUBERGEN et al 1969; WADA et al 1974; GIROT et al 1983a, b). Eine frühe Diagnose ist sicherlich sinnvoll, um eventuelle Manifestationen der Symptome durch Therapie von vornherein zu verhindern. Fast alle bekannten Fälle sind erst diagnostiziert worden, nachdem die Erkrankung klinisch schon offensichtlich war (KELLEY & SMITH 1978). MC CLARD et al (1983) wiesen

die ODC-Aktivität in kultivierten Amnionzellen bei einem heterozygoten Kind zweier heterozygoter Eltern nach. Durch Nabelschnur-Blut post partum wurde die Diagnose bestätigt. Heterozygote weisen ca. die Hälfte der normalen ODC-Aktivität in ihren Erythrocyten auf (MC CLARD et al 1983).

Therapie

Durch Uridintherapie konnte man bei fast allen Patienten eine partielle Remission der Hauptsymptome erreichen (BECROFT & PHILLIPS 1965; NEIMANN et al 1965; HAGGARD & LOCKHART 1967; ROGERS L.E. et al 1968; BECROFT et al 1969; TUBERGEN et al 1969; FOX et al 1973; GIROT et al 1983a, b; MC CLARD et al 1983). Bei einem Patienten wurde jedoch keinerlei Besserung erzielt (NEIMANN et al 1965).

Eine Remission der immunologischen Defekte konnte bei den zwei Patienten von GIROT et al (1983b) nur bei dem jüngeren und auch da nur zum Teil erzielt werden. Auch das weist auf die Wichtigkeit der Früherkennung hin.

6.3.2 HEREDITÄRER MANGEL AN BIOTIN-ABHÄNGIGEN-CARBOXYLASEN

Der multiple Mangel Biotin abhängiger Carboxylasen ist eine ererbte Erkrankung, welche biochemisch durch die Anhäufung von organischen Säuren im Organismus und einer Störung des Metabolismus der verzweigten Aminosäuren charakterisiert ist. Verursacht wird sie durch eine verminderte Aktivität der vier mitochondrialen Biotin enthaltenden Enzyme, Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase, Acetyl-CoA-Carboxylase, Pyruvat-Carboxylase und Propionyl-CoA-Carboxylase. Das Resultat dieser verminderten Aktivität ist eine Propion-Acidämie (Defekt der β -Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase, welche für den Katabolismus von Leucin gebraucht wird (GOMPERTZ et al 1971)) oder eine Methylcrotonylglycinurie (Defekt der Propionyl-CoA-Carboxylase, welche für den Katabolismus von Isoleucin und Valin gebraucht wird (BARNES et al 1979)).

Klinik

Klinisch existiert die Erkrankung in zwei Formen, nämlich einer unmittelbar nach der Geburt beginnenden (neonatalen) Form und einer spät beginnenden (juvenilen) Form (SWEETMAN 1981). Die Patienten zeigen in früher Kindheit ZNS-Dysfunktionen, Candida- oder seborrhoische Dermatitis, Keratokonjunktivitis, Alopezie, muskuläre Hypotonie und eine metabolische Acidose (COWAN et al 1979; BAUMGARTNER et al 1982; FISCHER et al 1982).

Immunologie

Zwei der drei von COWAN et al (1979) beschriebenen Patienten wurden bezüglich ihrer immunologischen Funktionen untersucht. Sie zeigten eine fehlende Sensitivität auf Haut-Tests und eine fehlende in vitro Lymphocytenantwort auf Candida-Antigene. Der eine Patient hatte einen selektiven Ig-A Mangel, es erfolgte keine Reaktion auf eine Pneumokokken-Polysaccharid-Immunisierung. Der andere Patient wies einen verminderten Prozentsatz an T-Lymphocyten im peripheren Blut auf.

Neben diesen Defekten der T- und B-Zell-Immunität stellten FISCHER et al (1982) fest, daß der Mangel an Carboxylasen in einem schweren Mangel an der PGE_2 -Produktion der Monocyten resultiert. Der PGE_2 -Mangel kommt durch die verminderte Aktivität des Biotin-Enzyms Acetyl-CoA-Carboxylase zustande, da das Produkt dieser enzymatischen Reaktion, Malonyl-CoA, für die Prostaglandin-Synthese gebraucht wird. Da das immunregulatorische System Prostaglandine zur Aktivierung benötigt, führte der Mangel an PGE_2 bei einem 12 Monate alten Jungen zu fehlender Monocyten-Suppressor-Aktivität, verbunden mit fehlender Con-A-induzierter T-Lymphocyten vermittelter Suppressoraktivität (FISCHER et al 1982).

Im Gegensatz zu den von COWAN et al (1979) beschriebenen immunologischen Störungen, erwiesen sich die anderen Lymphocyten-Funktionen, wie Proliferation auf Mitogen- bzw. Antigenstimulation, die gemischte Lymphocytenreaktion sowie zellvermittelte Cytotoxizität als normal.

Ätiologie

In den meisten Fällen scheint die neonatale Form des Defekts durch fehlende Holocarboxylase-Synthetase-Aktivität aufgrund einer erhöhten K_m von Biotin zustande zu kommen (MURTHY & MISTRY 1974; BURRI et al 1981), während der juvenilen Form ein Defekt in der Aktivität von Biotinidase zugrundeliegt (ein Enzym, welches Biotin aus endogenem Biocytin regeneriert (WOLF et al 1983; BAUMGARTNER et al 1984)). Von einigen Autoren wird für die juvenile Form auch eine verminderte intestinale Absorption von Biotin angenommen (MUNNICH et al 1981), diese Tatsache konnte jedoch von BAUMGARTNER et al (1984) bei einer Untersuchung von 5 Patienten nicht nachgewiesen werden. BAUMGARTNER et al (1984) beschrieben bei der juvenilen Form eine erhöhte renale Clearance für Biotin. Die Rate der Biotin-Clearance zur Kreatinin-Clearance war weniger als 1 und stieg mit Biotin-Gabe. Der renale Verlust erklärt teilweise die hohe Biotin-Forderung dieser Patienten. Es ist denkbar, daß die Biotinidase eine Rolle in der renalen Biotinkinetik spielt oder als ein spezifisches, Biotin-bindendes Protein im Plasma fungiert. Ferner könnte Biocytin mit der renalen Rückresorption von Biotin interferieren.

Zwischen der intermittierenden cerebellaren Ataxie, welche von COWAN et al (1979) hier beschrieben worden ist, und der Lactatacidose besteht laut ISRAELS et al (1976) ein kausaler Zusammenhang.

Die Mechanismen, welche dem Immundefekt zugrunde liegen, sind von FISCHER et al (1982) analysiert

worden. Die anormale Immunantwort ließ sich durch in vitro Gabe von PGE korrigieren. Das weist auf eine defekte Immunregulation aufgrund verminderter PGE-Synthese hin. Das Produkt der Biotin-abhängigen Acetyl-CoA-Carboxylasereaktion, Malonyl-CoA wird für die Elongation der Ketten ungesättigter Fettsäuren gebraucht, welche Vorstufen der Prostaglandine sind. Von verschiedenen Autoren ist gezeigt worden, daß Prostaglandin E_2 (PGE_2) für die Aktivierung unspezifischer T-Suppressor-Zellen verantwortlich ist (GOODWIN et al 1977; WEBB & NOWOWIEJSKI 1978; FISCHER et al 1981).

Genetik

BAUMGARTNER et al (1984) wiesen nach, daß die Biotinidaseaktivität der Eltern und einiger Verwandten auf 38-63 % des Normalwertes vermindert war, während bei den Patienten die Aktivität nur 1-3 % betrug. Er beschrieb 5 Patienten aus 3 Familien (3 Mädchen, 2 Jungen). COWAN et al (1979) beschrieb 3 Geschwister (2 Jungen, 1 Mädchen) mit dieser Erkrankung. Die Eltern des von FISCHER et al (1982) untersuchten Patienten waren Cousins in 1. Grades. Diese Tatsachen weisen auf eine AR-Vererbung hin, wie sie bei den meisten Stoffwechselerkrankungen vorliegt.

Diagnostik

Bis heute sind in der Literatur nur wenige Patienten beschrieben worden (SWEETMAN et al 1977, 1979; COWAN et al 1979; LEHNERT et al 1979; MUNNICH et al 1981; FISCHER et al 1982; BAUMGARTNER et al 1984).

Über Heterozygotentests oder pränatale Diagnose ist in der Weltliteratur nichts zu finden. Da die Erkrankung relativ gut therapierbar ist, besteht auch nur eine bedingte Notwendigkeit für diese Art der Diagnostik.

Da bei einigen Formen der Erkrankung entweder die Holocarboxylase-Synthetase oder die Biotinidase-Aktivität im Plasma vermindert ist, eignen sich die Enzymbestimmung als Parameter für die Diagnosestellung. Weiterhin ist eine Bestimmung der akkumulierten organischen Säuren möglich. Eventuell eignet sich auch die verminderte PGE-Syntheserate zur Diagnostik. SANGHVI et al (1982) beschrieben eine Methode um Biotin im Plasma und Urin schnell und einfach zu bestimmen.

Therapie

Die Erkrankung spricht auf hohe Dosen von Biotin an (COWAN et al 1979; BAUMGARTNER et al 1982, 1984; FISCHER et al 1982). Eine Pause in der Biotin-Therapie führte nach 3 - 14 Tagen zu einem schnellen Abfall des Plasma Biotins bis auf subnormale Konzentrationen. Außerdem konnte ein Wiederauftreten von abnormalen Metaboliten, eine verminderte Carboxylase-Aktivität der Lymphocyten und diskrete klinische Symptome (Alopezie, periorulärer und perioraler Ausschlag) nach 2 Wochen bis 3 1/2 Monaten, abhängig von der vorher gegebenen Biotin-Menge, beobachtet werden (BAUMGARTNER et al 1984).

Eine der von COWAN et al (1979) beschriebenen Patienten zeigte keine Verbesserung der immunologischen Befunde nach zweimonatiger Biotingabe sowie eine unvollständige Korrektur der Enzym-Anomalien. Klinisch war sie jedoch unauffällig. Die Ursache könnte in zu niedrigen Dosen oder zu kurzer Dauer der Therapie liegen.

6.3.3 TRANSCOBALAMIN-II-MANGEL

Klinik

Transcobalamin II (TC-II) ist ein Plasmaprotein mit einem Molekulargewicht von 38 000 Dalton. Es hat eine Bindungsstelle für Cobalamin (Vitamin B12, Cbl) und funktioniert als Hauptprotein für den Transport von Cbl zu den verschiedenen Geweben.

Ein Fehlen dieses Proteins resultiert in relativ einheitlichen klinischen Befunden bei allen Patienten (CARMEL 1983; HALL 1981), die im Alter von 6 - 9 Wochen offensichtlich werden. Die Patienten haben Probleme mit der Mukosa, Ulcera der Mundschleimhaut sowie Erbrechen und Diarrhoe. Diese Symptome weisen darauf hin, daß besonders Zellen mit schnellem Cbl-Umsatz vom TC-II Mangel betroffen sind.

Das hämatologische Bild setzt sich zusammen aus einer Pancytopenie und megaloblastischen Veränderungen (CARMEL 1983; HALL 1981), obwohl manchmal eine Makrocytose und/oder nukleäre Hypersegmentation nicht gleich auffallen (CARMEL & RAVINDRANATH 1984; NIEBRUGGE et al 1982; RANA et al 1983). Gelegentlich tritt auch eine Hypoplasie der Erythrocyten auf (MEYERS & CARMEL 1984; NIEBRUGGE et al 1982; RANA et al 1983), entweder aufgrund extremer zellulärer Vermin- derung von Cobalamin, gleichzeitig bestehenden Infektionen oder anderen unbekannten Ursachen. Auch eine megakaryocy- täre Hypoplasie wird gefunden (MEYERS & CARMEL 1984; CARMEL & RAVINDRANATH 1984; RANA et al 1983). Die Infektionen (lebensbedrohliche Pneumonien und Sepsis) reflektieren den Immundefekt (HITZIG & KENNY 1975).

Neurologische Dysfunktionen sind selten. Mit zwei Ausnahmen (CARMEL & RAVINDRANATH; 1984; NIEBRUGGE et al 1982) traten sie nur bei Patienten auf, deren Diagnose verzögert gestellt worden war und die deshalb eine unangemessene Folat-Therapie erhielten (BURMAN et al 1979; GIMFERRER et al 1981; THOMAS et al 1982).

Die klinischen Befunde weisen zum großen Teil auf einen Cobalaminmangel hin, da aber 70-90 % des endogenen Cbl im Serum an Cbl-Bindungsproteine gebunden ist (sogenannte R-Proteine) (ENGLAND et al 1976; HALL 1977), und nur 10-30 % an TC-II, ist der Serumspiegel für Cbl normal. Von MEYERS & CARMEL (1984) und CARMEL & RAVINRANATH (1984) ist jedoch ein Fall mit vermindertem Serum-Cbl beschrieben worden. Dies stellt eventuell eine genetische Untergruppe des TC II Mangels oder eine zusätzliche R-Bindungsstörung dar.

Neben den oben beschriebenen Befunden des TC II-Mangels verdienen die Anomalien der Cobalamin-Bindungsproteine, welche den TC II-Mangel begleiten, Beachtung (MEYERS & CARMEL 1984). Es wird ein Bindungsprotein mit einem Molekulargewicht von 70000 gefunden. Es ist noch nicht festgestellt worden, ob es sich um Albumin handelt, ein verändertes Protein, oder einen Artefakt (MEYERS & CARMEL 1984; HALL 1981; CARMEL 1984; GIMFERRER et al 1981; CARMEL 1983). Auch Heterozygote für einen TC II-Mangel haben einen erhöhten Spiegel dieses Proteins.

Immunologie

Die Patienten mit TC II-Mangel weisen eine verminderte Fähigkeit auf, Antikörper zu produzieren. In den meisten

Fällen findet man eine Hypogammaglobulinämie (RANA et al 1983; HITZIG et al 1974; FRATER-SCHRÖDER et al 1981b), welche vorübergehend zu sein scheint. Bis jetzt ist nur die Immunantwort eines Patienten detailliert untersucht worden (HITZIG & KENNY 1975). Dieser Patient konnte solange keine spezifischen Antikörper produzieren, bis er eine Cobalamin-Therapie erhielt. Trotzdem persistierte die Infektionsanfälligkeit. Bei dem gleichen Patient wurde im Alter von 7 Jahren, bei zunehmender Infekthäufigkeit trotz hämatologisch ausreichender Vitamin B-12-Therapie ein "Killing-Defekt" seiner Granulocyten gegenüber *Staphylococcus aureus* festgestellt (SEGER et al 1980). Der Defekt verschwand zum Teil nach Transfusion von Hydroxycobalamin (OH-Cbl) und oraler Gabe von Leukovorin, was darauf hinweist, daß Cobalamin und Folat-Enzyme eine noch nicht klar beschriebene Rolle im Granulocyten-Metabolismus spielen, welche letztendlich zu bakterieller Destruktion führt.

MEYER & CARMEL 1984 beschrieben einen Patienten, bei dem die Antikörper-Antwort auf spezifische Antigene trotz Cobalamin-Therapie vermindert blieb. Der Patient war trotzdem infektfrei. Auch von SACHER et al (1983) und RANA et al (1983) wird eine passagere Hypogammaglobulinämie im Ig G Bereich beschrieben, die nicht auf eine Vitamin B 12 Therapie ansprach.

Genetik

Der Mangel an TC-II wird autosomal rezessiv vererbt. TC II ist genetisch polymorph (DAIGER et al 1978, FRATER-SCHRÖDER et al 1979b,c). Es wird durch einen einzigen Genort mit vier oder fünf funktionell normalen, elektrophoretisch verschiedenen, kodominanten Allelen determiniert (DAIGER et al 1978, FRATER-

SCHRÖDER et al 1979b,c). Auch die Genhäufigkeiten für verschiedene Bevölkerungsgruppen sind beschrieben worden (DAIGER et al 1978, FRATER-SCHRÖDER et al 1979b,c).

Der kongenitale Mangel an TC II, bei dem keine Bindung von TC II an Cobalamin besteht, ist durch ein sogenanntes "O-Allel" oder "schweigendes Allel" ausgedrückt. Die Möglichkeit, dieses Allel zu entdecken, ergibt sich durch die Bindung radioaktiven Cobalamins an TC II (DAIGER et al 1978) (siehe auch unter "Heterozygotentest"). Ein genetisch determiniertes TC II, welches Cbl in vitro und in vivo sowohl bindet, als auch mit anti-TC II reagiert, sich aber nicht als funktionell erweist (HAURANI et al 1979), ist durch ein 6. Allel ausgedrückt (FRATER-SCHRÖDER et al 1979a). Man sieht also, daß es verschiedene Varianten des TC II-Mangels gibt. Die üblichste Variante ist charakterisiert durch ein nicht messbares Binden von Cbl an TC II oder ein entweder fehlendes oder vermindertes immunreaktives TC II.

Klinisch betroffene Personen sind homozygot für das "O-Allel". Die 2. Form des TC II-Mangels ist die doppelte Heterozygotität, wie sie durch SELIGMAN et al 1980 beschrieben worden ist: die Patientin erbt das fehlende TC II vom Vater (d.h. das O-Allel) und das anormale TC II der Mutter, welches Cbl nicht binden kann. Die 3. Möglichkeit ist die bereits beschriebene Homozygotität für ein nicht funktionierendes, aber Cbl bindendes TC II (HAURANI et al 1979).

Klinisch sind die Patienten nicht zu unterscheiden. Heterozygote Personen sind generell asymptomatisch. Lediglich bei einer Person, welche heterozygot für das O-Allel war, wurde eine megaloblastische Anämie im Zusammenhang mit Alkoholkonsum beobachtet (FRATER-SCHRÖDER et al 1979c).

Häufigkeit und Prognose

HAKAMI et al (1971) berichteten 1971 erstmals über den erbten Mangel von TC II bei einem Zwillingsspärrchen. Seither sind 12 weitere Fälle veröffentlicht worden (HITZIG et al 1974; BURMAN et al 1979; SELIGMAN et al 1980; GIMFERRER et al 1981; FRATER-SCHRÖDER et al 1981b; NIEBRUGGE et al 1982; THOMAS et al 1982; RANA et al 1983; SACHER et al 1983; CARMEL & RAVINDRANATH 1984; MEYER & CARMEL 1984).

Allele, welche für ein anormales TC II codieren, sind weltweit verteilt (HALL 1981). Das häufiger vorkommende 0-Allel ist in amerikanischen (HAKAMI et al 1971; MEYER & CARMEL 1984), marrokanischen (HITZIG et al 1974), britischen (BURMAN et al 1979), pakistanischen (BURMAN et al 1979), spanischen (GIMFERRER et al 1981) und österreichischen Familien (SACHER et al 1983) beschrieben worden. TC II, welches unfähig ist, Cbl zu binden, ist in Amerika (SELIGMAN et al 1980) beschrieben worden. Man sieht, daß noch kein bevorzugtes Vorkommen des TC II-Mangels in bestimmten Gebieten aus diesen Angaben ersichtlich ist.

Wenn die Erkrankung nicht schon in der frühen Kindheit behandelt wird, ist die Prognose aufgrund der schon beschriebenen lebensbedrohlichen megaloblastischen Pancytopenie, Infektionen und gastrointestinalen Symptomen schlecht.

Diagnostik

SOURIAL (1984) schlägt vor, die Diagnose durch Messung der B-12-Bindung im Serum zu stellen. Die Feststellung der totalen ungesättigten B 12-Bindungskapazität ist sinnvoll und eignet sich als relativ einfacher Screening-Test, da die Ergebnisse bei TC II Mangel erniedrigt sind. Verschiedene Methoden sind für die Messung des TC II - Spiegels beschrieben worden (JACOB & HERBERT 1975; GILBERT 1977; BEGLEY & HALL 1975).

Zu den diagnostischen Kriterien beim TC II Mangel, welcher durch die Vererbung eines stummen Allels ausgelöst wird, gehört neben normalem Serum Vitamin B 12 und Vitamin B 12 Malabsorption auch die fehlende Vitamin B 12-Bindung in der TC II Fraktion des Serums oder im Überstand der Fibroblastenkultur und fehlendes oder stark reduziertes immunreaktives Vitamin B 12 in der Fibroblastenkultur. SACHER et al (1983) beschrieben die Diagnose des vererbten TC II Mangels aus dem Medium-Überstand der Fibroblasten, die den Vorteil hat, daß sie vongleichzeitiger Vitamin B 12 Therapie unabhängig ist. Die Bestimmung von immunoreaktivem Protein mittels RIA ist zwar ebenfalls therapieunabhängig, das Ergebnis sagt jedoch nichts über die funktionelle Aktivität des Proteins aus. Für die Erkennung Heterozygoter wird die Isoprotein-Auftellung von TC II durch Polyacrylamidgel-Elektrophorese in Kombination mit radioimmunsorbent Techniken von FRATER-SCHRÖDER et al (1979b,c,1981b) vorgeschlagen, um genetische Varianten und Vererbung von TC II-Mangel-Genen festzustellen.

Von PORCK et al (1983) ist festgestellt worden, daß TC II des Nabelschnurblutes fetalen Ursprungs ist, und keine transplacentare Passage mütterlichen TC II stattfindet. BEGLEY et al (1984) untersuchten dies bezüglich zwei dizygote, männliche Zwillinge, deren Bruder einen kongenitalen TC II Mangel aufwies. Das Nabelschnurblut wies kein TC II auf. Die Zwillinge zeigten 3-4 Wochen nach Geburt erste Symptome eines TC II-Mangels.

Die Fetoskopie und fetale Blutentnahme eignet sich also möglicherweise für eine pränatale Diagnostik, trotzdem ist der TC II Metabolismus des Feten noch weitgehend ungeklärt. Obwohl Beweise vorliegen, daß TC II die Plazentarschranke nicht überwindet, scheinen die Gewebe vom TC II-Mangel betroffenen Feten Cbl zu enthalten, da die Kinder ja bei der Geburt total gesund erscheinen und normale, zum Teil sogar erhöhte Cbl Level im Serum haben (HALL 1981). Auch Kindern von Cbl-Mangel-Müttern geht es einige Zeit lang gut (HIGGINBOTTOM et al 1978).

BEGLEY et al (1984) versuchten das im fetalen Gewebe offensichtlich vorhandene Cbl so zu erklären, daß Feten Cbl von mütterlichem Holo-TC II erhalten (Placentare Rezeptoren für TC II haben eine hohe Affinität für TC II (FRIEDMAN et al 1977)), welches so schnell abgebaut wird, daß es nicht leicht entdeckt werden kann. Auch HALL et al (1981) meinen, daß Transportsysteme der Mutter beim Feten ohne eigenes TC II ausreichen. PORCK et al (1983) konnten jedoch bei normalen Schwangerschaften kein mütterliches Holo TC II feststellen. Es ist nicht auszuschließen, daß es in niedrigen, nicht meßbaren Konzentrationen vorliegt. Selbst wenn das der Fall wäre, scheint es relativ unwahrscheinlich

zu sein, daß das Kind nach der Geburt sein Cbl-Bedürfnis verändert. Der Cbl Gehalt fetalen Gewebes ist zwar etwas geringer als der des Erwachsenen, aber es gibt keine "Übergangswerte" zwischen später Fetalzeit und Kindheit (RAPPAZZO et al 1970).

Therapie

Durch die Zufuhr pharmakologischer Dosen an Vitamin B12 gelangt freies Cobalamin offenbar unabhängig von TC II in die Zellen, wo es anschließend normal metabolisiert wird (BERLINER & ROSENBERG 1981, HALL et al 1979). Die Therapie bei homozygotem TC II Mangel besteht also in der Zufuhr hoher Dosen an Vitamin B 12. Trotz Vitamin B 12 Behandlung kann es jedoch zu intrazellulärem Cobalamincoenzym Mangel kommen (FRATER-SCHRÖDER et al 1981a, SEGER et al 1980). Folsäure vermag zwar ebenfalls eine hämatologische Remission der Symptome herbeizuführen, aber eine langdauernde Therapie ohne gleichzeitige Vitamin B 12-Gabe führt zu schweren und z.T. irreversiblen neurologischen Krankheitsbildern mit psychomotorischer Retardierung und Krämpfen (BURMAN et al 1979; THOMAS et al 1982).

6.3.4 5' NUCLEOTIDASE MANGEL

Ein Mangel an Lymphocyten-5'-Nucleotidase, einem Ekto-enzym, ist in Verbindung mit mehreren Immundefekten beschrieben worden: mit der variablen Hypogammaglobulinämie, welche im Erwachsenenalter beginnt (JOHNSON et al 1977; WEBSTER et al 1978) und der kongenitalen Agammaglobulinämie (EDWARDS et al 1978). Diese Befunde wurden durch SMITH et al (1982) bestätigt. Auch bei der familiären Retikuloendotheliose (COHEN et al 1980; FISCHER et al 1983b) sowie bei der chronischen lymphatischen Leukämie (LOPES et al 1973) wurde eine verminderte Enzymaktivität gefunden.

In dem Bericht von EDWARDS et al (1978) wird ein 5'Nucleotidase Mangel bei allen 12 untersuchten Patienten mit kongenitaler vermutlich X-chromosomal vererbter Agammaglobulinämie beschrieben. Auch bei 4 von 15 Patienten mit variabler Hypogammaglobulinämie sowie bei 2 von 10 Patienten mit IgA-Mangel ist ein 5'-Nucleotidase Mangel beschrieben worden.

Man nimmt an, daß das Fehlen der 5'-Nucleotidase die Folge einer ungenügenden Reifung von sowohl T- als auch B-Zellen repräsentiert, also ein sekundäres Phänomen des Immundefektes ist (WEBSTER 1982).

Die Tatsache, daß die T-Lymphocyten im Nabelschnur-Blut, welche als besonders unreif angesehen werden, verminderte 5'-Nucleotidase-Spiegel enthalten, unterstützt die Annahme (ROWE et al 1980). Ferner spricht der selektive Mangel an Lymphocyten-5'-Nucleotidase und der

normale Enzymspiegel bei den Eltern der Patienten gegen eine strukturelle Veränderung des Enzymmoleküls. Daß besonders Immundefektsyndrome mit B-Zellmangel betroffen zu sein scheinen, liegt darin begründet, daß die B-Zellen normalerweise eine 4 mal so hohe Aktivität an 5'Nucleotidase haben, wie die T-Zellen (ROWE et al 1979; THOMPSON et al 1979). Bei dem von COHEN et al (1980) beschriebenen Patienten scheint jedoch das Enzym vorwiegend in den T-Zellen zu fehlen, was für eine heterogene Expression der 5'Nucleotidase-Aktivität spricht. WEBSTER et al (1979) wiesen nach, daß keine direkte kausale Beziehung zwischen Hypogammaglobulinämie und der verminderten 5'Nucleotidase Aktivität besteht. Die Verminderung der Enzymaktivität mit α , β -Methylen-ADP hatte nämlich keinen Effekt auf eine Mitogen induzierte Transformation oder Immunglobulin-Produktion PWM-stimulierter Lymphocyten. Es besteht auch keine Verbindung zwischen Enzym-Aktivität und cAMP-Metabolismus (WEBSTER et al 1980b).

Alle oben aufgeführten Tatsachen sprechen für die Hypothese, daß die verminderte Enzymaktivität lediglich sekundär aufgrund der Lymphocytenunreife auftritt. SHAH et al (1983) wiesen jedoch andere Veränderungen des Enzyms in den Lymphocyten bei X-chromosomal vererbter Agammaglobulinämie und variabler Hypogammaglobulinämie nach, welche bei lediglich unreifen Lymphocyten nicht zu finden sind. PETERS et al (1984) zeigten, daß die niedrige 5'Nucleotidase Aktivität der Lymphocyten von Patienten mit Hypogammaglobulinämie durch ein abnormales Enzym bedingt ist, wobei die Natur der enzymatischen Veränderung ungeklärt ist. In Frage käme, daß eine geringe Veränderung in der Proteinstruktur des Enzyms zu einer verminderten Zn^{2+} -Bindung mit verminderter Substrataffinität führt (PETERS et al 1984).

WEBSTER A.B.D. et al (1982) schlagen vor, die 5'-Nucleotidase als Unterscheidungsmerkmal zwischen primären und sekundären Hypogammaglobulinämien zu benutzen, da letztere normale ecto 5'-Nucleotidase-Aktivität besitzen.

WORTMAN et al (1979) äußerten die Vermutung, daß die 5'-Nucleotidase in den Deoxyadenosin Metabolismus eingreift. Er zeigte, daß T-Lymphocyten mit verminderter Enzymaktivität sehr empfindlich auf die Hemmeffekte von Deoxyadenosin reagierten, während eine B-Zelllinie mit hoher Enzymaktivität resistent war. Die Verfasser nahmen an, daß das Enzym durch Metabolisierung von dAMP die Anhäufung von dATP verhindert und die Zelle vor den toxischen Effekten von Deoxyadenosin schützt. Ungeklärt bleibt bei dieser Hypothese jedoch, wie ein auf der Zelloberfläche lokalisiertes Enzym in den Stoffwechsel einer intrazellulär gelagerten Substanz eingreifen kann.

Inwieweit diese Aussagen stimmen, muß noch überprüft werden. Ferner müßten genauere Studien über die Funktion der 5'-Nucleotidase vorliegen.

6.4 ANDERE IMMUNDEFEKTE

6.4.1 IMMUNDEFEKT MIT MINDERWUCHS ("SYNDROME OF SHORT LIMBED DWARFISM AND CARTILAGE HAIR HYPOPLASIA")

Patienten mit kurzgliedrigem Zwergwuchs haben zum Teil schwere zell-vermittelte, humorale oder kombinierte Immundefekte. Der Zwergwuchs ist deshalb mit Immundefekten in Zusammenhang gebracht worden.

1968 berichteten GATTI et al von einer Familie, in der zwei von drei Geschwistern eine lymphopenische Agammaglobulinämie bei Zwergwuchs und ektodermaler Dysplasie aufwiesen. Sie nahmen eine Beziehung zwischen der defekten Knochenentwicklung und der Ausbildung des ID an. AMMANN et al (1974) erweiterten diese Hypothese und beschrieben Zwergwuchs als Basis für einen humoralen und/oder zellulären Immundefekt. LUX et al (1970) beschrieben Zwergwuchs in Kombination mit einer Haarentwicklungsstörung bei zwei Kindern mit ID.

Dieses Syndrom stellte eine Variante der Chondrodysplasie dar, ist aber durch einen AR-Erbgang gekennzeichnet, während ersteres meist eine dominant vererbte Störung der Knorpelbildung ist. Ferner fehlten charakteristische radiologische Veränderungen von Chondrodysplasie an Schädel, Wirbelsäule und Becken. Die Patienten von LUX et al (1970) wiesen rezidivierende Atemwegsinfektionen und einen schweren Verlauf von Windpocken-erkrankungen auf. Hämatologische Studien zeigten eine chronische Neutropenie, sekundär zum Versagen der myeloischen Reifung (BEALS 1968; LUX et al 1970). Immunologische Befunde weisen auf einen funktionellen Defekt der zellulären Immunität hin.

Der Zusammenhang zwischen ID und Zwergwuchs ist bis jetzt noch nicht eindeutig geklärt worden. In Frage käme die von AMMANN et al (1974) schon angenommene Knochenentwicklungsstörung und damit eine Synthese-Störung der für die Abwehr wichtigen Zellen.

6.4.2 HYPER-IGE-SYNDROM (HIOB ODER BUCKLEY-SYNDROM)

Klinik

Das 1966 von Davis S.D. et al als HIOB-Syndrom bezeichnete Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch ein charakteristisches klinisches Bild und zwar durch rezidivierende "kalte" Staphylokokkenabszesse bei sonst nur mäßiger Infektanfälligkeit. Von BUCKLEY et al (1972) wurde unter dem Begriff HIOB-Syndroms das Hyper-IgE-Syndrom beschrieben, da einige der Patienten mit den klinischen Zeichen eines HIOB-Syndroms stark erhöhte IgE-Werte aufwiesen. Dabei sind Werte zwischen 3.000 und 4.000 ng/ml gemessen worden. Neben den schon erwähnten Abszessen (BUCKLEY & SAMPSON 1981; BUCKLEY et al 1972; DAVIS S.D. et al 1966), welche überall im Körper lokalisiert sein können und sogar die Leber befallen (FANCONI et al 1984), ist die Erkrankung durch rezidivierende bakterielle Infektionen der Haut und des sinopulmonalen Traktes geprägt. Sie beginnen bereits im Säuglingsalter oder der frühen Kindheit. Die häufigsten Bakterien, welche die Patienten befallen, sind Staphylokokkus aureus und Haemophilus influenzae. In einigen Fällen findet man auch Streptokokkus pneumoniae und gramnegative Enterobakterien.

Variable Begleiterscheinungen sind grobe Gesichtszüge, durch Verbreiterung des Nasenrückens und Dysproportion der Wangen und Mundpartie (BUCKLEY et al 1972; CLARK et al 1973; CHURCH et al 1976), chronisch-ekzematoide Dermatitis, mukocutane Candidiasis, ein neutrophiler Chemo-taxisdefekt (DAVIS S.D. et al 1966; BUCKLEY et al 1972; HILL & QUIE 1974; HILL et al 1974) sowie eine mäßiggradig bis stark

ausgeprägte Eosinophilie. Eine Beteiligung innerer Organe sowie septische Krankheitsverläufe sind sehr selten. Skelettanomalien wie Wachstumsretardierung, Craniosynostose (SMITHWICK et al 1978; DÄUMLING et al 1980) und Osteoporose (DÄUMLING et al 1980) sind beschrieben worden. Von SCHOPFER et al (1983) ist ein Patient mit SLE beschrieben worden.

Immunologie

Alle Kasuistiken der Literatur bestätigen den Befund der Hyperimmunglobulinämie E, über weitere immunologische Untersuchungsergebnisse, welche das T- und B-Zellsystem betreffen, liegen stark variierende Angaben vor. Eine absolute Lymphopenie ist in verschiedenen Fällen gefunden worden (CLARK et al 1973; CHURCH et al 1976; ROGGE & HANIFIN 1976; DÄUMLING et al 1980). Die Zahl E-Rosetten bildender Lymphocyten ist bei normaler Gesamtlymphocytenzahl vermindert. (CHURCH et al 1976; ROGGE & HANIFIN 1976; BALE et al 1977; DE CREE et al 1978; FRIEDENBERG et al 1979; PATRONE et al 1979; REBORA et al 1978; KOMIYAMA et al 1977; KESARWALA et al 1979; DÄUMLING et al 1980)

Die häufigste nachgewiesene Störung der zellulären Immunität ist die fehlende Spätreaktion auf intrakutan applizierte Antigene, wobei jedoch oft eine starke Sofortreaktion gefunden wurde. Die normale mitogeninduzierte Proliferation stand im Gegensatz zu einer signifikanten Verminderung der Blastentransformation nach Ag-Stimulation.

BUCKLEY et al (1981) wiesen in 6 von 8 Fällen eine negative gemischte Lymphocytenkultur nach. Bei DÄUMLING et al

(1980) war dies nur in einem von 15 Fällen so. Die B-Zell-Zahlen waren immer im Normbereich. Eine deutliche IgD-Erhöhung ist zum Teil gefunden worden (BUCKLEY & FISCUS 1975; JOSEPHS & BUCKLEY 1980) ebenso wie ein erhöhtes Serum IgM (DÄUMLING et al 1980). Die Antikörper-Antwort vom anamnestischen Typ ist vermindert (PINCUS et al 1975; VINIAKER et al 1976; BUCKLEY & BECKER 1978). Als einzige Funktionsanomalie der Granulocyten ist ein Defekt der Chemotaxis nachgewiesen worden. Von einigen Autoren wird die Chemotaxis bei manchen Patienten als normal, bei anderen als vermindert beschrieben (DAVIS et al 1966; GOLDMAN et al 1974; FONTAN et al 1976; BLUM et al 1977; WESTON et al 1977; SCHOPFER et al 1979). BUCKLEY & BECKER (1978) sehen die verminderte Chemotaxis nicht als integrierten Bestandteil des Syndroms, sondern als ein mögliches Epiphänomen an. Ein Inhibitor der Granulocyten-Chemotaxis welcher durch Lymphocyten gebildet wird, ist bei einigen Patienten gefunden worden (DONABEDIAN & GALLIN 1982). Über Untersuchungen der Monocyten -Funktion liegen nur wenige Mitteilungen vor. Zwei Arbeitsgruppen (FOSTER & GOETZL 1978; SNYDERMAN & BUCKLEY 1975) stellten eine gestörte Monocyten-Chemotaxis fest. DONABEDIAN & GALLIN (1983) gehen davon aus, daß auch die Monocyten-Chemotaxis durch den Hemmfaktor vermindert wird.

Ätiologie

Die Pathogenese des Syndroms ist bisher ungeklärt geblieben. Ein genetisch fixierter Defekt könnte für eine fehlende funktionelle Interaktion zwischen T-Lymphocyten und IgE-Effektorsystem (d.h. Mastzellen, basophile Granulocyten) verantwortlich sein.

Die vermutete Hypersekretion von Histamin wird z.T. für die Störung der Granulocyten-Chemotaxis und thymus-abhängigen Funktionen verantwortlich gemacht (HILL & QUIE 1974; SCHOPFER et al 1979).

Es liegen verschiedene spekulative Berichte über den möglichen Ausfall einer spezifischen T-Suppressor-Population vor, welche zu der unkontrollierten IgE und IgD Produktion führt. Isotypen-spezifische T-Suppressor-Zellen sind experimentell nachgewiesen worden (KATZ et al 1974; ISHIZAKA & ADACHI 1976; CHIORAZZI et al 1977). GEHA et al (1981) und BUCKLEY (1980a) stellten eine Verminderung der T-Suppressor-Zellen fest. Ferner wurde nach Zugabe von normalen peripheren Blutlymphocyten die in vitro IgE Synthese der Patienten mit erhöhtem Serum Ig-E supprimiert (FISER & BUCKLEY 1979a, 1979b). Eine Suppression durch autologe T-Suppressor-Zellen des Patienten war nicht möglich. SARYAN et al (1983) wiesen einen von den T-Helferzellen der Patienten produzierten Faktor nach, der selektiv die IgE-Synthese der B-Lymphocyten stimuliert. Es scheint somit auch eine Störung der T-Helferzell-Subpopulation vorzuliegen.

Genetik

Die Häufigkeit des Hyper-IgE-Syndroms wurde 1982 von QUIE auf 1 : 500 000 geschätzt. Dieser Wert bezieht sich jedoch nur auf die Stadt Minneapolis, USA. Schätzwerte über eine weltweite Verbreitung der Erkrankung liegen nicht vor. Die Erkrankung tritt bei beiden Geschlechtern gleich häufig auf. Da eine familiäre Häufung beschrieben wurde (VAN SCOY et al 1975; BLUM et al 1977), nehmen verschiedene Autoren einen Vererbungsmodus an. BLUM et al (1977), BUCKLEY & BECKER (1978), BUCKLEY (1980^b), CATES (1981) sind der Ansicht, daß es sich um einen AD-Erbgang mit variabler Penetranz handelt, während HUU TRUNG et al (1982) eher an eine AR-Vererbung glauben. Es ist bis jetzt keine erhöhte Häufigkeit bestimmter HLA-Antigene beobachtet worden (BUCKLEY 1980^b; DONABEDIAN & GALLIN 1983). Möglichkeiten zur pränatalen Diagnostik sind in der Literatur nicht beschrieben worden.

Prognose

Die Langzeitprognose der Erkrankung ist relativ ungewiß, da bisher nur vereinzelte Patienten im Erwachsenenalter bekannt sind (JEUNE et al 1978). Infektionskomplikationen mit tödlichem Ausgang sind in der Literatur beschrieben worden (BUCKLEY et al 1972; VINIAKER et al 1976; GOLDMAN et al 1974). In Anbetracht der Tatsache, daß viele ID mit Tumorerkrankungen einhergehen, ist eine Langzeitbeobachtung in jedem Fall indiziert. BALE et al (1977) beobachteten einen Patienten mit malignem Lymphom.

Therapie

Alle bisherigen Behandlungsversuche blieben ohne anhaltenden Erfolg. DONABEDIAN & GALLIN (1983) sowie FANCONI et al (1984) sehen in einer systemischen und lokalen Antibiotikagabe sowie chirurgischer Incision und Drainage der Abszesse die Therapie der Wahl. Orale Ketokonazolgabe erwies sich als erfolgreich bei Patienten mit chronischer Onychomykose (DONABEDIAN & GALLIN 1983).

Levamisol, bekannt für seinen stimulierenden Effekt auf das T-Lymphocytensystem und auf die chemotaktischen Eigenschaften der Granulocyten wurde von verschiedenen Autoren mit unterschiedlichem Erfolg eingesetzt. Einige Autoren berichten über eine Korrektur der in-vitro-Parameter der immunologischen Funktionen (DE CREE et al 1978; PATRONE et al 1979; REBORA et al 1980, 1978; WRIGHT et al 1977; BUSINCO et al 1981), die klinischen Ergebnisse waren jedoch größtenteils unbefriedigend (FARHOUDI et al 1978). Eine Doppelblindstudie, die 1982 von DONABEDIAN et al durchgeführt wurde, um die Fähigkeiten von Levamisol bezüglich des HIOB-Syndroms zu testen, ergab, daß Levamisol-Patienten eher zu schweren Infektionen tendierten, als Placebo-Patienten. Möglicherweise produziert Levamisol einen lokalen Chemotaxisinhibitor an der Infektionsstelle (SYMOENS 1977). Die Therapie mit Transfer-Faktor ist insgesamt viermal beschrieben worden (GOLDMAN et al 1974; KOMIYAMA et al 1977; FRIEDENBERG et al 1979; KESARWALA et al 1979), brachte aber nur in einem Fall

eine vorübergehende klinische Besserung (FRIEDENBERG et al 1979). Eine Antihistamintherapie ist umstritten. BUCKLEY et al (1972) und DÄUMLING et al (1980) konnten keinen Erfolg feststellen, während MAWHINNEY et al (1980) nach 5-monatiger Cimetidingabe bei einem Patienten eine Verbesserung der neutrophilen Chemotaxis nachwiesen. WESTON et al (1977) berichteten, daß Transfusionen von normalem Plasma zu einer Verbesserung der neutrophilen Chemotaxis führten.

6.4.3 CHRONISCHE MUKOCUTANE CANDIDIASIS

Die chronische mukocutane Candidiasis ist eine relativ seltene, oberflächliche Candidainfektion von Haut, Nägeln, Mund und Genitalschleimhaut. Die Erkrankung scheint nicht bei allen Patienten die gleiche Pathophysiologie zu haben, prädisponiert jedoch zu den gleichen klinischen Anomalien. Klinisch ist sie durch einen Beginn in den ersten Lebensmonaten charakterisiert und durch chronische, gelegentlich granulomatöse Candidainfektionen, welche Soor, Perleche, Nageldystrophie und Candidiasis der Kopfhaut hervorruft. Damit verbunden sind oft Dermatophyteninfektionen. Häufig angewandte Medikamente gegen Candida und Pilze erweisen sich als ineffektiv.

Die chronische mukocutane Candidiasis ist gewöhnlich mit verschiedenen Defekten des Immunsystems verbunden (HERMANS et al 1969; EDWARDS et al 1978). In einigen Fällen ist der Defekt sowohl humoraler als auch zellulärer Natur, wie ein Zusammenhang der Erkrankung mit Swiss-Typ-Agammaglobulinämie (ROSEN et al 1966) oder Thymus-Dysplasie (SCHLEGEL et al 1970) zeigt. In anderen Fällen findet man den gleichen zellulären ID, wie beim Di George Syndrom (DI GEORGE & PASCHKIS 1957) oder Nezelof Syndrom (NEZELOF et al 1964).

Die meisten Patienten weisen mehrere Defekte auf, welche im Folgenden aufgelistet sind:

- a) Negative Reaktion auf alle Haut-Test-Antigene oder nur auf *C. albicans*. Die in vitro Antwort kann folgendermaßen verändert sein:
 - negative Lymphocyten transformation und positiver Makrophagen-Hemm-Faktor (GOLDBERG et al 1971; VALDI-MARSSON et al 1973).

- positive Lymphocytentransformation und negativer Makrophagen-Hemm-Faktor (VALDIMARSSON et al 1970, 1973; KIRKPATRICK et al 1971; LEHNER et al 1972; KIRKPATRICK & MONTES 1974)
 - negative Lymphocytentransformation und negativer Makrophagen-Hemm-Faktor (VALDIMARSSON et al 1973; LEHNER et al 1972; KIRKPATRICK & MONTES 1974).
- b) Fehlende Ig A in Serum oder Sekreten (CHILGREN et al 1967)
 - c) Nachweis eines Plasmainhibitors bezüglich Lymphocyten-transformation nach C. albicans-Exposition (CANALES et al 1969; PATERSON P.Y. et al 1971)
 - d) Leukocyten-Serum-Hemmstoff gegen die Abtötung von C. albicans (CHILGREN et al 1969)
 - e) Verminderte Monocyten-Chemotaxis (SNYDERMAN et al 1973)
 - f) Anormale Komplement Funktion (DREW 1973)
 - g) Auto-Antikörper gegen verschiedene Gewebe (PROVOST et al 1973)
 - h) Anormale Makrophagen-Funktion (QUIE & CHILGREN 1971).

Eine Assoziation von chronischer mukocutaner Candidiasis mit Myeloperoxidase Mangel (LEHRER & CLINE 1969) und mit Thymom (MAIZE & LYNCH 1972, MONTES et al 1972) ist beschrieben worden. Dies waren allerdings immer Patienten, bei denen sich die Erkrankung erst im Erwachsenenalter manifestierte. Auch Patienten ohne Immundefekt sind beschrieben worden (LITTMAN et al 1978).

Dies soll bei $1/4 - 1/3$ der Patienten der Fall sein. Die Ätiologie der chronischen mukocutanen Candidiasis ist weitgehend ungeklärt. QUIE & CHILGREN (1971) stellten die Frage, ob die Patienten aufgrund genetisch determinierter Unterschiede in der Immunantwort für die Erkrankung prädisponiert sind. Eine zweite Möglichkeit wäre, daß *Candida* eine anomale Reaktion bei sonst normalem Immunsystem hervorruft.

Eine pränatale Diagnose ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich. Die Vererbung ist entweder AD (SAMS et al 1979) oder AR (KIRKPATRICK et al 1970; WELLS et al 1972). Die Verbindung mit einem bestimmten HLA-Häplotyp kann ausgeschlossen werden (EDWARDS et al 1978; SAMS et al 1979).

Als Therapie eignet sich Transfer-Faktor (HORSMANHEIMO et al 1979) und Clmetidin (JORIZZO et al 1980).

6.4.4 IMMUNDEFEKT MIT THROMBOCYTOPENIE UND EKZEM (WISKOTT-ALDRICH-SYNDROM)

Klinik

Das klinische Bild des Wiskott-Aldrich-Syndroms (WAS) wird von der charakteristischen Symptomtrias beherrscht, die sich aus thrombocytopenischen Blutungen, Resistenzlosigkeit gegenüber Infektionen und Ekzem zusammensetzt (ST GEME et al 1965; TAKEMOTO et al 1974). Daneben werden häufig allergische Reaktionen beobachtet. Das vermehrte Auftreten von Paraproteinämien und autoimmunhämolytischen Anämien sowie die erhöhte Inzidenzrate für lymphoretikuläre Malignome (PERRY et al 1980) sind ebenfalls kennzeichnend für die gestörten immunologischen Überwachungsfunktionen bei diesem Krankheitsbild.

Immunologie

Der Immundefekt betrifft sowohl humorale als auch zelluläre Immunität. Das charakteristische Ig-Muster lautet: Ig G normal, Ig A erhöht, Ig M erniedrigt, Ig E erhöht (BUCKLEY et al 1968; BUCKLEY & FISCUS 1975). Die Anzahl der B-Zellen im peripheren Blut ist normal. Isohämagglutinine, natürliche AK und andere Antikörper fehlen oder sind stark vermindert (COOPER et al 1968; BLAESE et al 1968). Paraproteine oder monoklonale Ig G können im Blut auftreten, sind jedoch ein seltener Befund (BRUCE & BLAESE 1974, RADL et al 1976). Die Abbaurate ist für alle Ig's erhöht und trägt zur retikuloendothelialen Hyperplasie bei (BLAESE et al 1971). Hautreaktionen vom Spättyp und Kontaktsensibilität auf Dinitrochlorbenzol fehlen oder sind stark vermindert. Hauttransplantate werden verzögert abgestoßen. Die

Chemotaxis der Neutrophilen ist vermindert (OCHS et al 1980b; CLARK & KIMBALL 1971; CLARK et al 1973). ALTMAN et al (1974) haben zusätzlich noch Anomalien der Monocyten beschrieben. Die in vitro-Reaktionen der zellulären Immunität verlaufen in der Regel gegenüber unspezifischen Antigenen normal, gegenüber spezifischen Antigenen sind sie vor allem mit zunehmendem Lebensalter stark reduziert. Die Zahl der T-Zellen im peripheren Blut ist vermindert.

Im Blutbild findet man außer der chronischen Thrombocytopenie eine fast konstante Eosinophilie. Die Thrombocyten zeigen sowohl morphologische als auch funktionelle Abweichungen von der Norm. Sie haben nur die Hälfte der Normalgröße (PEARSON et al 1966; GRÖTTUM et al 1969; BALDINI 1972; MURPHY et al 1972; OCHS et al 1980; LUM et al 1980, PRCHAL et al 1980) und eine verkürzte Lebensdauer (BALDINI et al 1972). Die Thrombocytopoese ist erniedrigt (SLICHTER & HARKER 1978). Die Aggregation der Plättchen nach Stimulation mit Collagen und ADP ist vermindert (PARKMAN et al 1981; GRÖTTUM et al 1969; KURAMOTO et al 1970) und ebenso ihre Adhäsionsfähigkeit (GRÖTTUM et al 1969). Es fehlt eine Reaktion auf Epinephrine und Polystyren-Late x -Partikel (KURAMOTO et al 1970). ATP und ADP sind erniedrigt. Defekte der Glykolyse und Phosphorylierung wurden gefunden (BALDINI 1972; AKKERMAN et al 1982).

Genetik

Das Wiskott-Aldrich Syndrom wird X-chromosomal rezessiv vererbt. Die genetische Grundlage ist weitgehend unbekannt. Eine X-chromosomale "Mutation" muß auf irgendeine Weise mit der Entwicklung pluripotenter hämatopoetischer Stammzellen

interferieren, im Besonderen mit der Entwicklung von T-Lymphocyten und Megakaryocyten. Die Plättchenanomalie wird angesehen als Ergebnis eines megakaryocyitären Defektes (NATHAN 1980) oder als Plättchenproduktionsdefekt aufgrund ineffektiver Thrombocytopoese (OCHS et al 1980b). In einigen Fällen scheint ein anormales Umhüllen der Plättchen durch Ig G-Moleküle zur Thrombocytopenie in Form eines Autoimmunprozesses beizutragen (LUM et al 1980; KNUTSEN et al 1981).

Dadurch, daß die Thrombocytopenie durch Splenektomie teilweise aufgehoben werden kann (LUM et al 1980) und auch die Plättchengröße normalisiert wird (LUM et al 1980; PRCHAL et al 1980) wird deutlich, daß hier die Milz ebenso wie bei anderen Erkrankungen (z.B. Sphärocytose) intrinsisch defekte Zellen aus der Zirkulation entfernt.

Von PARKMAN et al (1981) sind durch Lactoperoxidase-Oberflächenmarkierung Membranproteinanomalien auf Plättchen und Lymphocyten festgestellt worden. Ein Protein mit dem Molekulargewicht 115000 fehlte auf der Lymphocytenoberfläche, ein Patient wies zusätzlich noch ein Protein mit dem Molekulargewicht 135000 auf, was bei Gesunden nicht gefunden wird. Die Plättchen desselben Patienten hatten verminderte und weniger heterogene Glykoproteine Ia und Ib auf der Oberfläche, IIb und IIIa waren normal. Auch REMOLD-O'DONNELL et al (1984) hatten Ergebnisse, die auf ähnliche Defekte hinweisen. Eventuell ist der primäre Defekt des WAS eine Anomalie der (Glyko)proteine auf Lymphocyten und Plättchen-Oberfläche.

Häufigkeit und Prognose

Auf 1 Million Lebendgeborene kommen 4 männliche Patienten (PERRY et al 1980). Die Geschlechtsverteilung ist M1 : F0. Eine retrospektive Studie von 301 Fällen in den USA und Kanada zwischen 1892 - 1979 zeigte, daß die mittlere Überlebensrate 8 Monate für vor 1935 geborene Patienten und 6,5 Jahre für nach 1964 geborene Patienten betrug (PERRY et al 1980). 59 % der Patienten starben an Infektionen, 27% an Hämorrhagien und 5 % an Tumoren. 12 % der Patienten (36 von 301) entwickelten Tumoren, welche hauptsächlich lymphoretikulären Ursprungs waren (23 von 36) und Leukämien (7 von 36). Das Malignitätsrisiko insgesamt war 100 mal größer als für die Normalbevölkerung und stieg mit dem Alter. (Die ungewöhnlich hohe Zahl von extranodulären primären Lymphomen erklärt, warum die Tumoren in verschiedenen Fällen trotz medizinischer Beobachtung und relativ häufiger Tumorart erst bei der Autopsie gefunden wurden, (TEN BESEL et al 1966; BRUCE & BLAESE 1974).

Diagnostik

Bis jetzt gibt es noch keinen Heterozygotentest, mit dem Überträgerinnen identifiziert werden können. Heterozygote sind klinisch unauffällig und haben normale Thrombocytenzahlen und -größe (PRCHAL et al 1980).

Der inzwischen von mehreren Seiten aufgrund falsch positiver und negativer Ergebnisse in Frage gestellte Heterozygotentest von SHAPIRO et al (1978), (AKKERMAN et al 1982; HOLMBERG et al 1983), geht davon aus, daß die WAS-Thrombocyten eine defekte mitochondriale ATP-Regeneration haben. Die Annahme

basiert darauf, daß die Adrenalin induzierte Plättchenaggregation unter Bedingungen, wo nur Mitochondrien für Energie sorgen, vermindert ist. Die glykolytische ATP-Produktion wurde durch 2-deoxy-D-Glucose gehemmt und man fand eine verminderte Aggregation bei obligaten Carriern aber nicht bei normalen Kontrollen.

Der Grund für das Versagen, Überträgerinnen zu indentifizieren, könnte zurückzuführen sein auf die bevorzugte Inaktivierung des betroffenen X-Chromosoms in den Knochenmarksvorstufen der Plättchen und T-Zellen aber nicht in Erythrocyten, polymorphkernigen Leukocyten, Makrophagen und B-Zellen (GEALY et al 1980). Diese Resultate konnten bei Müttern betroffener Jungen gefunden werden, welche aufschlußreiche Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-Veränderungen aufwiesen (PRCHAL et al 1980).

Die von PARKMAN et al (1981) beschriebenen Anomalien der Oberflächenproteine der Lymphocyten und Plättchen eröffnen die Möglichkeit spezifische Antisera zu produzieren, welche normale Lymphocyten (oder die der Patienten) nachweisen. Voraussetzung wäre natürlich, daß die Membrananomalien schon auf fetalen Zellen nachgewiesen werden können. Man könnte zunächst eine Amnioszentese zur Geschlechtsbestimmung durchführen und nachfolgend im Falle eines männlichen Risiko-Feten eine Fetoskopie zur fetalen Blutgewinnung.

Von HOLMBERG et al (1983) wird für die pränatale Diagnose die Plättchenzahl und Größe vorgeschlagen. Durch fetale Blutproben konnte nachgewiesen werden, daß zwischen 17. und 21. Woche bei gesunden Feten die Plättchenzahl zwischen 135 und $283 \times 10^9/L$ liegt, was keinen Unterschied zu Neugeborenen oder Erwachsenen darstellt. Das mittlere Volumen (6,0-7,0 fl)

war ebenso im Bereich des der Erwachsenen. Auch ist die Milz der Feten zu dieser Zeit schon aktiv und kann gegebenenfalls defekte Plättchen aus dem Kreislauf eliminieren. HOLMBERG et al (1983) benutzten diese Daten, um bei einem 18 Wochen alten Feten mit einem Risiko von 50% für die Erkrankung das WAS auszuschließen. Natürlich muß diese Methode noch überprüft werden, da der Krankheitsverlauf während des fetalen Lebens weitgehend unbekannt ist.

Therapie

Die immunologischen Defekte und klinischen Befunde können durch Knochenmarkstransplantation korrigiert werden. Es liegen Berichte über mehrere WAS-Patienten vor, die eine Knochenmarkstransplantation erhielten (BACH et al 1968; AUGUST et al 1973; MEUWISSEN et al 1978; PARKMAN et al 1978; KAPOOR et al 1981; OCHS et al 1982). Vorbehandelt werdende Patienten mit Busulfan und Cyclophosphamid (KAPOOR et al 1981) Cyclophosphamid hat neben seiner immunsuppressiven, eine starke urotoxische Wirkung. GOLDSOBEL et al (1985) berichteten über 2 WAS-Patienten, die neben Cyclophosphamid 2-Mercaptoethan-Sulfonat erhielten, einem Medikament, welches die Urotoxizität von Cyclophosphamid aufhebt und dadurch zukünftig möglicherweise die Komplikationsrate der Knochenmarkstransplantation senken kann.

Frühere Berichte, daß der Transfer-Faktor, eine Substanz, welche aus peripheren Blutleukocyten gewonnen wird, Besserung bewirkt (LEVIN et al 1970; MACKIE et al 1978), sind nicht bestätigt worden (SPITLER 1979; SCHUT et al 1979).

Splenektomie hat sich als sinnvoll erwiesen. Bei 16 Patienten stieg postoperativ die Plättchenzahl von 19 000 auf 262 000, das Volumen von 3,0 auf 5,1 Cubicmikrometer (LUM et al 1980). Die Überlebensrate der Patienten korrelierte jedoch sehr stark mit der prophylaktischen Antibiotikagabe.

6.4.5 ATAXIA-TELEANGIECTASIA (LOUIS BAR SYNDROM)

Klinik

AT wird autosomal rezessiv vererbt. Die heterogene Erkrankung weist bereits am Ende des zweiten Lebensjahres eine progressive cerebellare Ataxie und ab dem 5. Lebensjahr oculocutane Teleangiectasien auf. Es treten rezidivierende sinopulmonale Infektionen auf, welche in mehr als 80 % der Fälle zu Bronchiektasien, respiratorischer Insuffizienz und letztlich zum Tod führen. Ferner wird eine hohe Rate an Neoplasien beobachtet, vorwiegend des lymphoretikulären Systems (ca. 1200fach größer als in altersgleichen Kontrollgruppen, PATERSON M.C. 1979). Die Patienten altern früh. Es besteht eine erhöhte Empfindlichkeit der Zellen gegenüber ionisierenden Strahlen und speziellen radiomimetischen Agentien, welche die DNA zerstören, verbunden mit einem Reparaturdefekt der DNA. Spontane Chromosomeninstabilität wird gefunden und zahlreiche Chromosomenbrüche und Translokationen sind beschrieben worden. Die meisten davon betreffen Chromosom 14q/2 mit Translokation auf Chromosom 6, 7 und X. Auch Ringbildungen von Chr. 14 werden entdeckt. Ein sogenannter "clastogenic factor", ein niedermolekulares Peptid, wurde im Plasma von Patienten mit AT gefunden (SHAHAM et al 1980, 1982) und kann eventuell für den DNA-Reparaturdefekt verantwortlich gemacht werden.

Es liegt ein Defekt in der Gewebedifferenzierung vor, d.h. die Patienten haben u.a. einen embryonalen Thymus ohne corticomedulläre Markierung oder Hassall'sche Körperchen.

Ferner ist das Alpha-Fetoprotein im Serum 2-10fach erhöht (WALDMANN & MC INTIRE 1972) ebenso das CEA (SUGIMOTO et al 1978). Leberfunktionstests zeigen leichte Anomalien bei ca. der Hälfte der von der Erkrankung Betroffenen. Diese Tatsachen weisen darauf hin, daß die Leber bei Patienten mit AT nicht vollständig entwickelt ist.

Ferner werden Anomalien des endokrinen Systems bei einigen Patienten mit AT beobachtet. Trotz normaler Serumkonzentration des Wachstumshormons sind die Patienten kleinwüchsig (MC FARLIN et al 1972). Die Gonaden sind unterentwickelt. Dies betrifft weibliche Patienten häufiger als männliche (SEDGWICK & BODER 1972).

Immunologie

Der immunologische Defekt der AT-Patienten ist relativ komplex und betrifft sowohl humorale als auch zelluläre Immunität. Ungefähr die Hälfte der Patienten hat verminderte Ig-G-Spiegel und ca. 3/4 verminderte Ig E Level. Bei 70 % der Patienten ist IgA nicht zu finden, bei den restlichen 30 % sehr niedrig. 80 % der Patienten haben ein niedermolekulares IgM im Serum.

Es liegt ein Defekt der T-Helfer Zellen vor, die T-Suppressor Zellen sind normal. Insgesamt sind die Lymphocytenzahlen leicht reduziert, der T-Lymphocytenanteil ist vermindert.

Obwohl die in vitro Synthese von IgG auch nach Stimulation der Lymphocyten mit PWM vermindert bleibt, kann sie durch Zugabe von normalen T-Helfer Zellen normalisiert werden. Die Funktion von IgA-produzierenden B-Zellen kann dadurch jedoch nicht wiederhergestellt werden (WALDMANN et al 1983).

Für den Serum Ig A-Mangel ist eher die mangelnde Synthese, als ein veränderter Metabolismus verantwortlich (WALDMANN et al 1983). Sowohl intrinsische Defekte derjenigen B-Zellen, welche normalerweise zu Ig A produzierenden Plasmazellen reifen, als auch Defekte der T-Helfer-Zellen, welche verantwortlich sind für die letzte Reifung der B-Zellen scheinen an der reduzierten IgA-Synthesekapazität dieser Patienten beteiligt zu sein. Es werden jedoch auch Auto-Antikörper, besonders gegenüber IgA, häufig entdeckt (AMMANN & HONG 1971a, STROBER et al 1968). Diejenigen Patienten, denen Ig G2 ebenso wie IgA fehlt, scheinen ein erhöhtes Risiko für Infektionen zu haben (OXELIUS et al 1982).

Genetik

Der Basisdefekt, welcher AT zugrunde liegt, ist bis jetzt noch nicht herausgefunden worden. Es gibt jedoch zwei Hypothesen (WALDMANN et al 1983):

Die eine basiert darauf, daß Patienten mit AT eine erhöhte Sensibilität gegenüber ionisierenden Strahlen haben, was für die verschiedenen degenerativen Veränderungen bei AT (z.B. neurologische Befunde und frühes Altern) verantwortlich ist. Diese Strahlensensibilität weist darauf hin, daß AT-Zellen eventuell keine Möglichkeit besitzen, die DNA zu "reparieren". Dieser Reparaturdefekt kann sowohl primär bedingt sein, als auch sekundär, ausgelöst durch veränderte Repression eines Genblocks unter gleichgeschalteter Kontrolle (PATERSON M.C., et al 1979). POVIRK & GOLDBERG (1982) fanden heraus, daß Neocarzinostatin ebenso wie Röntgenstrahlen die DNA-Synthese der AT-Fibroblasten viel weniger effektiv hemmen kann, als die der normalen menschlichen Fibroblasten. Das bedeutet,

daß AT-Zellen genetisch defekt sind, bezüglich Mechanismen, welche direkte Strangbrüche der zellulären DNA erkennen.

Es wurde also keine Verzögerung der DNA-Synthese nach Bestrahlung bei AT-Zellen beobachtet, so daß die Reparatur nicht stattfinden konnte.

Zusätzlich zu diesen Beobachtungen werden die schon erwähnten chromosomalen Translokationen beschrieben. Es ist interessant, daß die Gene, welche für die schweren Ketten der Immunglobuline kodieren, auf Chromosom 14 liegen (CROCE et al 1979). Ferner wurden lymphoretikuläre Neoplasien oft mit Abberationen des Chromosom 14 in Zusammenhang gebracht (ROWLEY et al 1980).

Es ist möglich, daß der Mangel eines Faktors, der für Rekombination und Reparatur der DNA verantwortlich ist, dazu führt, daß eine Umschaltung von IgM auf Ig G und Ig A Synthese nicht erfolgt, und auch eine erhöhte Radiosensitivität und chromosomale Instabilität bewirkt (WALDMANN et al 1983).

Die zweite Hypothese basiert auf einer defekten Gewebedifferenzierung bei Patienten mit AT welche den fetalen Thymus, die neurologischen Defekte und das häufige Fehlen der Ovarien bewirkt. Es ist möglich, daß die fehlende gründliche Differenzierung des Nervensystems mit der Zeit zum progressiven Verlust von Neuronen führt. Nach AUERBACH R. (1960) ist die Entwicklung des Thymus abhängig von Interaktionen zwischen entodermalen epithelialen Elementen und mesenchymalen Elementen. PETERSON R. et al (1964) erklärten die defekte Thymusreifung mit der defekten Interaktion zwischen den beiden Hauptkeimblättern. Die Störung in der letzten Reifung der B-Zellen, die sich nicht in Ig A und Ig E produzierende Plasmazellen umwandeln, könnte sekundär auf die

defekte Gewebeausdifferenzierung und die fehlende Interaktion der Keimblätter zurückzuführen sein. Das ist besonders bedeutend, da Ig A und Ig E produzierende Zellen häufig zum gastrointestinalen und respiratorischen Trakt gehören und ein Mikromilieu verlangen, was letztlich von der Interaktion der Keimblätter abhängt. Um eine Synthese dieser beiden Hypothesen zu finden, könnte man einen gemeinsamen enzymatischen Defekt für beide Grundprobleme verantwortlich machen (WALDMANN et al 1983).

Natürlich kann auch eine variierende Exposition gegenüber unbekannten extrinsischen Faktoren zu der klinischen Heterogenität des Syndroms beitragen. Eine eventuell mildere Form von AT wird von YING & DECOTEAU (1981) beschrieben. Das kürzlich gefundene Tiermodell (SHULTZ et al 1982; KAISERLAIN & BACH 1984) sollte sich als nützlich für die genauere Erforschung der Hintergründe des Syndroms erweisen.

Diagnostik

Die Geschlechtsverteilung von AT ist M1: F1. Die Häufigkeit beträgt ca. 24 auf 1 000 000 Lebendgeborene (SEDGWICK & BODER 1972). Es ist sowohl geographisch, als auch rassisch weit verbreitet (SEDGWICK & BODER 1972). Besonders häufig scheint es bei in Israel lebenden marrokanischen Juden vorzukommen (LEVIN & PERLOV, 1971). Die Prognose ist schlecht. Der älteste Überlebende bis 1976 war 46 Jahre alt (SCHWARTZ & GOOD 1979). Starke neurologische Ausfälle treten meist im 10.-11. Lebensjahr auf, gefolgt vom Tod durch sinopulmonale Infektionen oder lymphoretikuläre Neoplasien im frühen Erwachsenenalter.

Heterozygote haben nach Beobachtungen das gleich hohe Risiko an Tumoren zu erkranken, wie Homozygote. Wenn momentane Schätzungen der AT-Genhäufigkeit korrekt sind, würden die Heterozygoten ca. 1 % der Bevölkerung umfassen, was große Folgen haben kann. Es könnte z.B. sein, daß AT-Genträger eine große Zahl der an Krebs des lymphoretikulären Systems erkrankten Personen ausmachen. SWIFT et al (1976) postulierten, daß 5 % aller Personen, welche unter 45 Jahren an Krebs sterben, das AT-Gen tragen.

Heterozygote scheinen in der Mehrzahl bezüglich der für AT spezifischen Symptome asymptomatisch zu sein. (SEDGWICK & BODER 1972). Momentane Methoden zur Entdeckung Heterozygoter sind noch nicht besonders zuverlässig, weil die Unterschiede zwischen Heterozygoten und Gesunden recht klein sind. Die Aussagen überlappen sich oft und sind deshalb für die Entdeckung Heterozygoter in der Bevölkerung im Allgemeinen nicht geeignet.

NATARAJAN et al (1982) testeten die Zellen obligat Heterozygoter bezüglich Strahlensensibilität, Röntgenstrahlen induzierte Hemmung der DNA-Synthese und Chromosomenaberrationen sowie die Induktion von Mikronuclei durch Röntgenstrahlen und bestimmte Agentien. Es ergaben sich keine eindeutigen Ergebnisse. Man weiß, daß bei Gesunden die 0,1%-Zell-Überlebensrate bei 722-969 rad liegt und bei AT-Homozygoten bei 247-257 rad. Zellen Heterozygoter zeigten keine Unterschiede zu Gesunden. Ferner scheint es, als ob eine erhebliche Uneinheitlichkeit zwischen Heterozygoten besteht. So variierten die durch Röntgenstrahlen induzierten Chromosomenaberrationen stark im Grad ihrer Ausprägung. Trotzdem könnte die Häufigkeit chromosomaler Aberrationen am ehesten einen Erfolg zur Unterscheidung bringen. Dies

betrifft vor allem Zellen in der G₂-Phase, da die behandelten Zellen sich danach ohne Selektion teilen und hier im Gegensatz zu den anderen Methoden ein Unterschied zwischen Gesunden und Heterozygoten möglich wäre.

Als Basis für die pränatale Diagnose wurden durch SHAHAM et al (1982) 3 Faktoren herangezogen.

- a) der "Clastogenic" Faktor in der Amnionflüssigkeit
- b) spontane Chromosomenbrüche in fetalen Amnionzellen
- c) Chromosomentranslokationen von Chromosom 14 in kultivierten Amnionzellen.

Die peripheren Lymphocyten von zwei normalen Spendern wurden in der Amnionflüssigkeit von einem möglicherweise von AT betroffenen Fetus kultiviert. Bei einem Spender war die Anzahl der Brüche/Zelle um den Faktor 9 höher als nach Kultur in Kontrollflüssigkeit. Der "clastogenic" Faktor, der dafür verantwortlich gemacht wird, verkürzt die pränatale Diagnose entscheidend (SCHWARTZ et al 1985). Während nämlich die durch Amniozentese gewonnenen Zellen in der Kultur schlecht angingen, und die Chromosomenanalyse sieben Wochen dauerte, lagen die Ergebnisse des Tests für die "Clastogenic"-Aktivität schon nach einer Woche vor. Auch die Analyse der spontanen Chromosomenbrüche in kultivierten Zellen der Amnionflüssigkeit erwies sich als erfolgreich. Sie betrugen bei an AT-erkrankten Feten 0,43 Brüche/Zelle, während normalerweise 0,00 - 0,03 Brüche/Zelle gefunden werden. GIANNELLI et al (1982) schlossen bei einem möglicherweise betroffenen Fetus AT durch Testen der Radiosensitivität kultivierter Fibroblasten aus.

Eine 14/5 Translokation wurde in der Kultur von Amnionzellen beobachtet.

Elektronenmikroskopische Studien zeigten membranöse Strukturen im Zellcytoplasma von Feten mit AT (SHAHAM et al 1982). Es ist schwierig zu beurteilen, ob diese in fetalen Organen gefundenen Strukturen das Ergebnis einer Gewebemazeration oder eine typische Veränderung von AT ist. Für letzteres spräche, daß in vorangegangenen Studien von Kulturen der Haut-Fibroblasten von 5 Patienten bei vieren die gleichen membranösen, lamellenartigen Strukturen gefunden wurden. Außerdem wären dann diese intracytoplasmatischen Membranstrukturen ein weiterer wichtiger Punkt für die pränatale Diagnose.

Therapie

An erster Stelle zur Verhinderung einer weiteren Verbreitung von AT steht hier sicherlich die genetische Beratung. Patienten sollten den Kontakt mit respiratorischen Pathogenen vermeiden, Antibiotikatherapie ist angebracht. Behandlung mit i.m.appliziertem Immun-Serum-Globulin ist ineffektiv bezüglich des Ig A-Mangels, sollte jedoch in Betracht gezogen werden, wenn Ig G und spezifische AK-Level signifikant vermindert sind. Die Anwendung einer Radiotherapie oder radiomimetischer Medikamente zur Behandlung von Neoplasmen sollte sehr vorsichtig angegangen werden.

6.4.6 THYMUSHYPOPLASIE (DI GEORGE SYNDROM)

Klinik

Das Di George Syndrom ist ein entwicklungsgeschichtlich bedingter Defekt der 2. und 4. Schlundtasche. Es ist charakterisiert durch einen fehlenden oder hypoplastischen Thymus, durch fehlende oder hypoplastische Epithelkörperchen und cardiovaskuläre Mißbildungen (DI GEORGE 1965). Diese cardiovaskulären Anomalien betreffen meistens den Aortenbogen (CONLEY et al 1979). Zusätzlich findet man Vorhof- und Ventrikelseptumdefekte, Fallot'sche Tetralogie, Pulmonalstenose und anormale Einmündung der Pulmonalvenen. MARMON et al (1984) fanden bei 34 Patienten mit Di George Syndrom in 88 % der Fälle (30 Patienten) hämodynamisch signifikante cardiovaskuläre Läsionen.

Bei einigen Patienten wird zusätzlich ein dysmorphes Gesicht, Hypertelorismus, Lippen und Gaumenspalten, eine gespaltene Uvula und ein tiefer Ohrenansatz gefunden. Anomalien in anderen Organen sind häufig (ROBINSON H. 1975; CONLEY et al 1979).

Der Verlauf der Erkrankung ist charakterisiert durch Gedächtnisstörungen, Hypoparathyreodismus (Hypocalcämie), Defekte der zellulären Immunität mit Neigung zu Infekten und Tod schon in der frühen Kindheit durch Herzversagen und/oder Infektionen. Die Thymusaplasie bewirkt eine verminderte Zahl von zirkulierenden T-Lymphocyten, obwohl das Knochenmark normale lymphatische Stammzellen hat. In vitro ist eine Differenzierung der T-Lymphocyten unter Gabe von Thymus-Epithelzellen oder Thymushormonen möglich.

Gentik

Die Ätiologie des Di George Syndroms ist weitgehend ungeklärt. Deshalb sollte man das Auftreten familiärer Häufung und Chromosomenaberrationen besonders beachten.

Bisher wurden 6 Familien mit mehr als einem betroffenen Mitglied beschrieben (SHEPARD et al 1976; STEELE et al 1972; DE LA CHAPELLE et al 1981; RAATIKA et al 1981; ATKIN et al 1982). Bei zwei dieser Familien wird eine AR-Vererbung angenommen (STEELE et al 1972; LAPOINTE et al 1978; RAATIKA et al 1981).

RAATIKA et al (1981) beschrieben eine Familie, in der drei von vier Geschwistern ein Di George Syndrom aufwiesen; SHEPARD et al (1976) berichteten über den Tod von zwei Feten in einer Familie mit einer Thymusaplasie. ATKIN et al (1982) beschrieben drei Familien mit mehr als einem betroffenen Kind, was auch für einen AR Erbgang spricht. Von STEELE et al (1972) wurden ein Mädchen und ihr Halbbruder mit Di George Syndrom beschrieben, deren gemeinsame Mutter eine auf Parathormon ansprechende Hypocalcämie aufweist. Die Mutter hatte auch eine gestörte zelluläre Immunabwehr, die sowohl anamnestisch, als auch durch quantitativ verminderte T-Lymphocyten nachgewiesen werden konnte. In dieser Familie wird eine X-chromosomal dominante oder AD-Vererbung vermutet. ROHN et al (1984) berichteten über eine Familie in der der Vater und die zwei Söhne die typischen Merkmale eines Di-George Syndroms aufweisen. Auch in diesem Fall wird ein AD-Erbgang postuliert.

DE LA' CHAPELLE et al (1981) berichteten über eine Familie (3 Geschwister und 1 Cousin 1. Grades väterlicherseits) mit unbalancierter chromosomaler Translokation, welche zu einer Trisomie 20 und zu einer Monosomie 22 führte. Die Chromosomen-Analyse beim Vater und seiner Schwester, sowie bei zwei der sechs phänotypisch gesunden Geschwister, ergab dieselbe balancierte reziproke Translokation. Das spricht dafür, daß in dieser Familie das Di George Syndrom durch chromosomale Aberration verursacht wird. KELLEY R. et al (1982) beschrieben vier nichtverwandte Patienten mit Di George Syndrom im Zusammenhang mit partieller Deletion des Chromosoms 22. In 3 der 4 Familien war je ein Elternteil Träger einer balancierten 22-Translokation. Die Mutter des 4. Patienten hatte eine unbalancierte Translokation, verminderte T-Lymphocytenzahlen und war geistig retardiert.

Der von ROSENTHAL et al (1972) beschriebene Patient weist ebenfalls eine Monosomie 22 auf. Auch GREENBERG et al (1984) berichteten über eine partielle Monosomie von 22q aufgrund einer unbalancierten 4/22 Translokation bei einem männlichen Patienten mit Di George Syndrom. Der verstorbene Bruder dieses Patienten wies charakteristische Merkmale des Di George Syndrom auf. Die asymptotische Mutter dieser 2 Patienten hatte einen partiellen T-Zell-Mangel mit einer unbalancierten Translokation und Deletion des proximalen 22q11.

Auch BACK et al (1980) und DI CICCIO et al (1975) berichteten über eine partielle oder komplette Monosomie von Chromosom 22 mit einem oder mehreren Charakteristika des Di George Syndroms.

Wie man sieht, ist die Aberration in Position q11 am Chromosom 22 konstant in allen Fällen, während die Mitbeteiligung anderer Chromosomen variiert. Nach KELLEY R. et al (1982) und DE LA CHAPELLE et al (1981) muß die bei diesen Patienten beobachtete Deletion nahe bei oder am q11 Stück des Chromosoms 22, in engem Zusammenhang mit der Di George Symptomatik stehen. Ein zufälliges Zusammentreffen dieser zwei Erkrankungen erscheint unwahrscheinlich, da bei Patienten mit kompletter 22-Deletion eine ähnliche Symptomatik zu beobachten ist, während eine Deletion von 22pter bis 22q11 nicht zu einer derartigen Mißbildung führt (CENTERWALL et al 1975; SILENGO & ANDRIA 1976; FRIED et al 1980), ebenso wenig wie eine Robertsonsche 22/22 Translokation mit totalem p Verlust (PALMER et al 1980).

Das Erbmuster in Familien mit balancierter chromosomaler 22-Translokation der Kinder (DE LA CHAPELLE et al 1981; KELLEY R. et al 1982) kann natürlich eine AR-Vererbung nachahmen. Das heißt, die frühen Beschreibungen des Di George-Syndroms, bei denen eine AR-Vererbung angegeben, aber keine Chromosomenstudien vorgenommen worden waren, könnten auch auf eine Chromosomen-Translokation zurückzuführen sein (SHEPARD et al 1976; RAATIKA et al 1981). Dagegen spricht jedoch, daß verschiedene Autoren Chromosomenaberrationen trotz Analyse nicht feststellen konnten (GREENBERG et al 1984; ROHN et al 1984). Es besteht jedoch die Möglichkeit, daß bei einigen Fällen des Di George Syndroms eine interstitielle Deletion von 22q11 besteht (eine Situation analog des Prader-Willi-Syndroms nach interstitieller Deletion von 15q11-q12) (LEDBETTER et al 1981). Sogar mit Bandentechniken hoher

Auflösung ist es sehr schwierig, eine interstitielle Deletion von 22q11 zu finden, da Chromosom 22 sehr klein ist und die G-negativen Bereiche in dieser Region relativ gleich sind. Eine Thymusaplasie oder Hypoplasie wurde auch bei zwei anderen chromosomalen Syndromen beschrieben (TOWNES & WHITE 1978; SUMMITT 1978). Die erste trat auf bei einem Kind mit partieller 8q-Trisomie, vergrößertem Aorten- und Pulmonalbogen, Gesichts- und Nierenanomalien, die zweite bei 3 Patienten mit einer Verdopplung von 1q und Gesichts-, Herz- und Nierenanomalien und einem Hydrocephalus. TAYLOR & JOSIFEK (1981) beschrieben eine Thymus-Dysplasie, schwere kardiovaskuläre Mißbildungen und Syndaktylie der Finger bei Deletion des kurzen Armes von Chromosom 5. Obwohl die kardialen Mißbildungen charakteristisch für das Di George Syndrom sind, ist bei diesem Syndrom bisher nur ein fehlender oder hypoplastischer und ektopischer, nie jedoch ein dysplastischer Thymus gefunden worden.

Aufgrund der verschiedenen Befunde beim Di George Syndrom ist es offensichtlich, daß das Syndrom durch verschiedene Mechanismen zustande kommt, nämlich Gen-Mutation und Chromosomendeletion. Eine dritte Möglichkeit wird von BOCKMAN & KIRBY (1984) postuliert: die experimentelle Eliminierung von bestimmten Gebieten der kephalen Neuralleiste bei Hühnerembryos resultiert in den für das Di George Syndrom typischen Merkmalen. Deshalb wird angenommen, daß die multiplen Organdefekte durch mangelhafte Interaktion der Derivate der Neuralleiste mit dem pharyngealen Epithel zustandekommen.

Diagnostik

Die Diagnose des Di George Syndroms kann aufgrund persistierender Hypocalcämie und radiologisch nicht nachweisbarem Thymus gestellt werden. Auch bei Kindern mit kardialen Läsionen besteht ein Verdacht auf Di George Syndrom. Der Nachweis verminderten Parathormons und T-Lymphocytenmangel (Monoklonale Antikörpertiter) ist letztlich beweisend.

Pränatal ist der Nachweis cytogenetisch möglich, wenn in der Familie schon betroffene Geschwister mit einer Chromosomenaberration sind, d.h. durch Amniozentese Fetoskopie oder Chorionzottenbiopsie. Literatur über eventuelle bereits durchgeführte pränatale Diagnose liegt nicht vor.

Therapie

Der immunologische Defekt beim Di George Syndrom kann durch Thymustransplantation korrigiert werden (CLEVELAND et al 1968; AUGUST et al 1970; PARKMAN 1981-82). Der fetale Thymus oder das Thymusepithel (THONG et al 1978b) wird entweder in den Rectus abdominis oder in einer Milliporen-Kammer (STEELE et al 1972) in die Peritonealhöhle eingepflanzt. Die Möglichkeit, auch Thymusepithel zu geben, zeigt, daß der Erfolg der Transplantation auf diffusionsfähigen Faktoren (Thymus Hormonen) beruht und nicht auf Zell zu Zell Kontakt.

Die Gabe von Thymushormonen erwies sich jedoch nicht als erfolgreich, da die Halbwertszeit zu gering ist. Die Dauer des Effektes, den Thymustransplantate auf die Immunfunktion haben, ist fraglich. Auch Patienten, welche nicht behandelt werden, und die ersten drei Lebensjahre überstehen, haben im späteren Leben eine relativ normale Immunfunktion.

Möglich ist, daß die Thymustransplantate nur kurzzeitig eine Quelle für die Thymus-Hormone bilden. Immunkompetenz im späteren Leben könnte auf die geringe Menge an eigenem Thymus, den die Patienten zu haben scheinen, zurückzuführen sein (PARKMAN 1981-1982).

Neben der Wiederherstellung der immunologischen Funktionen steht natürlich noch die medizinische und chirurgische Behandlung der kardiovaskulären Mißbildungen im Vordergrund, ferner die Calcium und Vitamin D Gabe sowie die Antibiotikaprophylaxe.

6.4.7 SONSTIGE UNKLASSIFIZIERBARE EINZELBESCHREIBUNGEN

Eine Studie von MILLER & SAY (1982) bei 20 Kindern mit schweren angeborenen craniofacialen Anomalien zeigte verschiedene Immundefekte auf. Auch beim Di George Syndrom, wo neben der Thymusaplasie angeborene Mißbildungen vorliegen, tritt ein ID auf. HENRIQUES & DYBDAHL (1985) fanden heraus, daß angeborene Herzmißbildungen oft mit Thymusanomalien einhergehen. SAY et al (1979) vermuteten, daß ID vermutlich häufiger mit selektiven Mißbildungen auftreten, als zur Zeit angenommen wird. In der Literatur findet man verschiedene Berichte über eine Verbindung von ID und Mißbildungen: TILLER & BUCKLEY (1978) berichteten über 11 Kinder mit vorübergehender Hypo- γ -globulinämie, 3 davon hatten motorische Störungen, einer verschiedene kongenitale Anomalien.

LINDSAY & HINOJOSA (1978) beschrieben einen Patienten mit Ohranomalien, Nierenmißbildungen, Hydrocephalus, Zwergwuchs und verminderter Zell-vermittelter Immunität. THONG et al (1978b) berichteten über eine Familie, in der zwei von den fünf Kindern Gesichtsmißbildungen hatten, einer hatte eine verminderte Leukocyten Chemotaxis. CHANDRA et al (1978) berichteten über einen Fall von humoralem ID, verbunden mit Hallermann-Streiff Syndrom und Hypoparathyreoidismus. CANDY et al (1979) berichteten über vier Patienten mit Chromosomenanomalien, ID und merkwürdiger Facies.

SEEMANOVA et al (1985) berichteten über neun Patienten mit Microcephalus bei normaler Intelligenz. Die Patienten wiesen "vogelähnliche" Gesichtszüge auf. Sowohl zelluläre als auch humorale Immundefekte ließen sich nachweisen. Es bestand ein erhöhtes Risiko für lymphoretikuläre Erkrankungen. Eine Chromosomopathie scheint nicht vorzuliegen. Es gibt Anhaltspunkte für eine AR-Vererbung.

Es ist möglich, daß genetische oder nicht genetische Defekte während der kritischen Phase der intrauterinen Entwicklung sowohl die Ausprägung des IS, als auch anderer Strukturen schädigt. Um diese Annahme zu überprüfen, müßten genauere Angaben über größere Patientengruppen vorliegen. Wichtig ist auch, herauszufinden, ob der ID nur vorübergehend auftritt.

Viele dieser ID könnte man pränatal durch Ultraschall, direkte Betrachtung des Feten durch Fetoskopie und phänotypischer Analyse des fetalen Blutes bestimmen.

7. HEREDITÄRE KOMPLEMENTDEFEKTE:

Die Abtötung von Bakterien im Serum ist bedingt durch das Zusammenspiel spezifischer Antikörper und unspezifischer Serumbestandteile, dem sogenannten Komplement (C), welches aus 14 aktivierbaren Proteinen besteht, die in inaktiver Form frei im Plasma vorkommen. 1968 erhielt durch eine Konvention der WHO jede Komponente die Bezeichnung, die ihrer Position in der Reihenfolge der Komplementaktivierung entspricht, ausgenommen C4.

Man kann das C-System 3 funktionellen Untereinheiten zuordnen:

- a) einer Erkennungseinheit C1q, C1r, C1s
- b) einer Aktivierungseinheit C4, C2, C3
- c) einer Membranzerstörungseinheit C5 - C9;

ferner gibt es noch 4 Kontrollfaktoren, bzw. Inaktivatoren, die gegen C1, C2, C3 und C6 gerichtet sind und genannte Komponenten in ihrer aktiven Form hemmen. Am wichtigsten sind C1-Inaktivator (C1-Esteraseinhibitor) und C3b-Inaktivator.

Die Komplementkaskade kann durch 2 Mechanismen in Gang gesetzt werden:

- a) der klassische Aktivierungsweg, der über C1, C2, C4 erfolgt (Ag/Ak Komplexe überführen C1 in aktive Form; C1 aktiviert C4 und C2)
- b) der alternative Aktivierungsweg (Nebenschluß oder Properdinweg) dessen Aktivatoren Lipopolysaccharide, Dextransulfat, Zymosan und Insulin sind.

Unter Umgehung der früheren C-Komponenten spalten die Faktoren B,P,D, C3 in C3a und C3b und aktivieren damit das System. C3b hat einen positiven Rückkopplungsmechanismus bezüglich dieser Aktivierung (Kontrolle).

Die biologische Bedeutung des C-systems liegt in der Vermittlung anaphylaktischer Reaktionen, der chemotaktischen Wirkung auf neutrophile Granulocyten und Monocyten (zelluläre Infiltration) (C3a und C5a); der Verleihung von Immunadhärenz (C3b); Zytolyse (C5-C9 zusammen mit C1q). Es besteht eine Verbindung zum Kininsystem und zum Gerinnungssystem (Plasmin aktiviert C1 und Faktor B des Properdinsystems).

Bis heute sind genetische Defekte aller 9 Komplementfaktoren sowie der beiden gegen C1 und C3 gerichteten Inaktivatoren und des Faktors P bekannt. Sie liegen etwa in der Größenordnung von anderen Stoffwechselerkrankungen, wie etwa der Phenylketonurie (WAHN 1983). In einer schweizer Studie (HÄSSIG et al 1964) wurden 41083 anscheinend normale militärische Rekruten bezüglich ihrer gesamten hämolytischen Komplementaktivität getestet und 14 (d.h. 34/100 000) hatten nur geringfügige oder keine CH_{50} -Aktivität; die darauf folgenden Studien zeigten Anomalien, betreffend die frühen Komplementkomponenten; "späte" Komplementaktivität wurde in der Studie nicht berücksichtigt.

Nach dem Defekt an C1-Inhibitor ist der angeborene Mangel an C2 der häufigste Komplementdefekt (geschätzte Gen-Frequenz ca.1 % (AGNELLO et al 1978).

Nach TAPPEINER (1982) lassen sich 5 Untergruppen der hereditären Komplementdefekte unterscheiden. Ein dominant vererbbarer Komplementmangel, der C1-Esterase Inhibitor-Defekt, verursacht das hereditäre Angioödem, das Fehlen der Komponenten des klassischen Weges der Komplementaktivierung C1, C4 und C2, die häufig, aber nicht immer, zu chronischen Immunkomplexkrankheiten, besonders zu SLE, führen; nach AGNELLO 1978 sind von 38 Patienten mit C2-Defekt fast die

Hälfte klinisch gesund und nur im Rahmen von Familien-Untersuchungen entdeckt worden. Der Mangel von C3 oder von C3b Inaktivator führt zum Auftreten schwerer rezidivierender pyogener Infektionen. Beim Fehlen der terminalen Komponenten C5-C8 besteht eine erhöhte Anfälligkeit für disseminierte Infektionen mit gramnegativen Diplokokken und mit Pneumokokken. C9-Mangel zeigte bisher keine Krankheitsassoziation (LINT et al 1980). Für den Kliniker ist es weiterhin wesentlich zu wissen, daß die klinischen Manifestationen als discoider LE oder auch als SLE häufig ohne den Nachweis der sonst typischen antinukleären Antikörper oder DNS-Antikörper einhergehen (WAHN 1983). In ca. 50 % der Fälle sind antinukleäre Antikörper negativ. Auch Rheumafaktoren finden sich relativ selten. Bei einer ganzen Reihe von Defekten lassen sich abgelagerte Immunkomplexe durch Serum, Haut- und Nierenbiopsie nachweisen.

Defekte der Komponenten C1-C9

C1q-Mangel

Meist liegen schwere Formen eines kombinierten Immundefektsyndroms vor, welches x-chromosomal oder AR-vererbt werden kann. Es setzt sich zusammen aus Agammaglobulinämie und C1q-Defekt (DE BRACCO 1974). Bei vier von sechs Kindern mit diesem Defekt konnte durch Knochenmarkstransplantation sowohl der Gammaglobulinspiegel als auch der C1q-Defekt behoben werden, beim 5. Patienten nur eine immunologische Rekonstitution erzielt werden. Dies weist eventuell darauf hin, daß die C1q Synthese nicht vom lymphatischen System allein abhängt (FISCHER E. 1982). Bei den selektiven C1q-Defekten ist noch kein klares Vererbungsmuster beschrieben worden. Bei einem von Loos beschriebenen Fall

(BERKEL et al 1979; LOOS et al 1980) eines türkischen Jungen, dessen Komplementaktivität in vitro durch Gabe von gereinigtem C1q zum Serum ausgeglichen werden konnte bzw. dessen Krankheitsbild zeitweilig nach Plasmapherese und Frischplasma-gabe verbessert werden konnte (er litt unter Pyodermien, Meningitiden und unklaren Fieberschüben) wird eine Erbllichkeit bezweifelt, da Eltern und Geschwister normale C1q Serumspiegel aufwiesen.

Andere klinische Bilder, die mit einem C1q-Defekt einhergehen, sind der SLE, Myelome und SLE-ähnliche Syndrome. Eine HLA-Assoziation konnte bei den beschriebenen Patienten nicht nachgewiesen werden.

C1r-Mangel

Bis heute sind Defekte der Untereinheit C1r in vier Familien beschrieben worden (DAY et al 1978; LEE S.L. et al 1978; RICH et al 1979; LOOS et al 1980). Vier Patienten aus den ersten drei Familien hatten einen homozygoten selektiven C1r-Defekt. Klinisch traten rezidivierende Pyodermien; LE-ähnliches Syndrom und Glomerulonephritis auf. Bei einer Patientin wurde zwei Jahre nach erfolgreicher Nierentransplantation ein normaler Gesamtkomplementspiegel festgestellt, ein Hinweis darauf, daß das fehlende C1r-Protein im transplantierten Nierengewebe synthetisiert wurde (DAY et al 1978).

Die Mitglieder von drei Familien wiesen einen um 50 % erniedrigten C1r-Serumspiegel auf, was für einen AR Erbgang spricht. Bei der vierten Familie handelt es sich um ein kombiniertes C1r/C1s-Defektsyndrom, dessen Vererbungsmodus unklar ist, obwohl teilweise Hinweise für einen AR Erbgang vorliegen.

Eine Koppelung des Defektes mit dem HLA-System konnte auch hier nicht gefunden werden (DAY et al 1978; LEE S.L. 1978).

C1s-Mangel

Neben dem kombinierten C1r/C1s-Defekt wurden zwei Patienten mit selektivem C1s-Defekt gefunden. Einer der Patienten ist an einem SLE erkrankt, der zweite an einem LE-ähnlichen Syndrom. Jedoch zeigten drei weitere von fünf Geschwistern des zweiten Patienten keine klinischen Befunde trotz homozygoten C1s-Defektes.

Der Defekt soll AD-vererbt werden, es besteht keine Kopplung mit dem HLA-System (DAY et al 1978).

C4-Mangel

Ein erblich bedingtes Fehlen der 4. Komplementkomponente ist bis 1984 bei 9 Patienten aus 9 Familien beschrieben worden. Klinisch manifestiert sich der Defekt als SLE, LE-ähnliches Syndrom mit unklaren Fieberschüben, Arthritis, Lymphopenie, Lupusnephritis und in einem Fall trat auch eine nekrotisierende Vaskulitis mit Systembeteiligung auf (HAUPTMANN et al 1974; SCHALLER et al 1977; TAPPEINER et al 1978; BALLOW et al 1979; MINTA et al 1980; KLEIN G. et al 1984). Das C4-Mangel-Gen wurde in diesen Familien immer eng an das HLA-System gekoppelt gefunden, eventuell eine Erklärung dafür, warum ein C4-Mangel zum Auftreten einer Autoimmunkrankheit vom Immunkomplextyp führt. (HAUPTMANN et al 1974; SCHALLER et al 1977; DAY et al 1978; O'NEILL et al 1978; BALLOW et al 1979; PETERSENG.B. et al 1979; TAPPEINER et al 1982).

Eine bestimmte HLA-Konstellation im Zusammenhang mit einem C4-Defekt ist dadurch bedingt, daß das Gen für den Komplementfaktor C4 (ebenso wie C2 und Faktor B) auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 liegt, ebenso wie dies bei den HLA-Antigenen der Fall ist. Weiterhin ist bemerkenswert, daß das Blutgruppensystem Chido & Rodgers eng mit den zwei Genorten der 4. Komponente des Komplementsystems gekoppelt ist bzw. sogar als antigenetische Komponente von C4 angesehen wird (O'NEILL et al 1978). So wird dem nach seinem elektrophoretischen Verhalten als S(=slow) bezeichnetem Allel, die Ausprägung von Rg a-Antigen zugeschrieben, d.h. es liegen die Serumelgschaften Ch (a+) Rg(a-) vor, während es sich beim F (=fast) Allel umgekehrt verhält. Eine Assoziation von Fs^0 Individuen zu HLA-B8 und B40 bzw. von Sf^0 Individuen zu B12 und BW 35 erklärt das Kopplungsungleichgewicht für homozygot defekte C4-Individuen ($C4f^0s^0$) mit den HLA-B8, B12, B40 und BW 35 Antigenen. Daß die Serumelgschaften Chido und Rodgers bei homozygot C4-defekten Individuen nicht nachweisbar sind, ist einleuchtend. Es sind jedoch auf Erythrocyten dieser Individuen positive Oberflächeneigenschaften nachgewiesen worden (O'NEILL et al 1979).

Der C4-Defekt wird stets AR vererbt. Die Prognose des systemischen Lupus Erythematodes bei C4-Mangel soll für männliche Patienten schlechter sein, als für weibliche, da die beiden bisher beschriebenen Jungen mit dieser Erkrankung bereits vor dem 10. Lebensjahr verstorben sind (SCHALLER et al 1977; TAPPEINER et al 1982), während die weiblichen Personen noch leben. Auch sollen Cortikosteroide die Erkrankung bei den weiblichen Patienten verbessern, während die männlichen Patienten in dieser Hinsicht relativ therapieresistent sind.

C2-Mangel

Der C2-Mangel ist, wie oben bereits erwähnt, der zweithäufigste hereditäre Defekt einer C-Komponente. Bisher sind ca. 50-60 Individuen mit homozygotem C2-Defekt gefunden worden, wobei ca. 2/3 davon weiblich sind (FISCHER 1982). Die häufigsten klinischen Manifestationen des C2-Mangels sind Systemerkrankungen und Kollagenosen, wie SLE, LE ähnliches Syndrom, Dermatomyositis, Vasculitits und rezidivierende banale Infektionen aller Art. Vereinzelt wurden chronisch lymphatische Leukämie, Morbus Hodgkin oder atopische Dermatitis gefunden (TURNER et al 1978). Bei einer Untersuchung (AGNELLO 1978) an 38 homozygoten C-2 defekten Individuen zeigte sich jedoch, daß 15 davon klinisch gesund waren und nur im Rahmen von Familienuntersuchungen entdeckt worden sind. Man kann jedoch einschränkend sagen, daß diese Patienten z.T. noch sehr jung waren, und eine Spätmanifestation der Erkrankung nicht ausgeschlossen werden kann.

Durch die hohe Genfrequenz wird der C2-Defekt im heterozygoten Zustand relativ häufig gefunden. Daß auch dieser heterozygote Zustand Krankheitswert besitzen kann, zeigt eine Untersuchung an heterozygoten Patienten mit Autoimmunerkrankungen, die ergab, daß die Prävalenz des heterozygoten C2-Defektes bei SLE-Patienten ca. 4 mal so häufig ist wie in der übrigen Bevölkerung, ein wichtiger Aspekt im Hinblick auf die genetische Beratung (WAHN 1983).

Der C2 Defekt ist ebenso wie der C4 Defekt an das HLA-System gekoppelt. Am häufigsten ist der mit dem C⁰-Gen gekoppelte Haplotyp A10, B18, DW2 (WAHL et al 1979).

Bei nicht vorhandener HLA-A-, B- oder C-Koppelung des C2-Defektes läßt sich trotzdem immer das D-Locus Antigen DW2 bzw. DrW2 nachweisen (DAY et al 1978; NERL et al 1978; FISCHER 1982).

Der C2-Defekt wird AR vererbt. Ein kombinierter Defekt von C2/C6 wurde gefunden (DELÂGE 1979).

C3-Mangel

Das Fehlen von C3 ist ausgesprochen selten. Bisher sind weniger als 10 Fälle mit homozygotem C3 Defekt beschrieben worden (ALPER et al 1972; BALLOW et al 1975; GRACE et al 1976; OSOFSKY et al 1977; DAVIS A.E. et al 1977; MC LEAN et al 1980; HSIEH et al 1981). Da C3 aber eine "Schlüsselposition" im Komplementsystem einnimmt, bzw. zentraler Kreuzpunkt zwischen alternativem und klassischem Weg der Komplementaktivierung ist, ist verständlich, welche Auswirkung ein homozygoter Defekt von C3 hat: C3 und seine aktivierten Produkte sind beteiligt an Opsonierung, Chemotaxis und Immunadhärenz. Neben dem Versagen der folgenden Komponenten der Komplementkaskade bei Fehlen von C3 wurde gezeigt, daß außer der Immunadhärenz die oben beschriebenen Funktionen im Serum Betroffener nicht mehr vorhanden waren. Was die Immunadhärenz betrifft, konnte gezeigt werden, daß dafür C3 nicht gebraucht wird, sondern C4 und C1 diese vollziehen können (BALLOW et al 1975; ALPER et al 1976; OSOFSKY et al 1977; HSIEH et al 1981).

Die wenigen beschriebenen Fälle litten an rezidivierenden bakteriellen Infektionen (ALPER et al 1972; LACHMANN & ROSEN 1978). In einer Familie, in der ein heterozygoter

C3-Defekt auftrat, kam es ebenfalls zu klinischen Erscheinungen, wie Vaskulitis, SLE-ähnlichem Syndrom mit Arthralgien, Thrombocytopenie und Proteinurie (MC LEAN 1980). Es ist auch möglich, daß aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes andere betroffene Individuen undiagnostiziert sehr früh sterben. Ein betroffenes Kind war geistig retardiert.

Auch für C3 gibt es zwei verschiedene Allele (F und S), es besteht jedoch kein Zusammenhang mit dem HLA-System.

Über die Vererbung des homozygoten C3-Defektes geht die Meinung in der Literatur auseinander. So sprechen LEVINSKY & LINCH (1983) von einem AR-Erbgang, während FISCHER (1982) von einem AD-Erbgang spricht und sich auf DAY et al (1978) bezieht. HSIEH et al (1981), ALPER et al (1976), MC LEAN (1980), OSOFSKY et al (1977) sprechen von einer kodominanten Vererbung.

Die Entdeckung einer signifikant verminderten C3-Konzentration bei Familienangehörigen einer heterozygot erkrankten Patientin mit verschiedenen C3-Phänotypen weist darauf hin, daß eher eine "Regulator"-Gen-Anomalie vorliegt, als ein Strukturdefekt eines C3-Gens (MC LEAN 1980).

C5-C8-Mangel

Mehr als 50% der bis heute beschriebenen Patienten mit homozygotem C5-C8-Mangel weisen rezidivierende, schwere Neisserien-Infektionen auf (LEE T.J. et al 1978, 1979; SNYDER-MANN et al 1978, 1979; PETERSEN B.H. et al 1979; VOGLER et al 1979; CLOUGH et al 1980; TEDESCO et al 1980). Zum Teil wurden auch noch andere Erkrankungen gefunden (DAY et al 1978). So litt ein Patient mit C6-Defekt an einer

rezidivierenden Pneumokokken-Pneumonie, zwei Patienten mit C7 Defekt an Sklerodaktylie, Raynaud Symptomatik und Teleangiectasien bzw. Spondylosis ankylosans, eine Patientin mit C8 Defekt ebenso wie eine Patientin mit C5 Defekt (der übrigens auch symptomlos verlaufen kann; SNYDERMANN et al 1979) an SLE sowie drei weitere Patienten mit C8-Defekt an Xerodermia pigmentosum (XP) (GIRALDO et al 1977). Aufgrund der Häufigkeit des gemeinsamen Auftretens, könnte man eine Beziehung zwischen XP und C8-Mangel annehmen. In der beschriebenen Familie traten jedoch auch XP ohne C8-Defekt und umgekehrt auf, d.h. die Gene sind nicht identisch. Ein weiterer Patient, welcher homozygot für einen C8-Defekt war, und eine Person mit 50% C8-Serum Aktivität, hatten eine Thalassämie (AGNELLO 1978).

Patienten mit rezidivierenden Neisserien-Infektionen weisen zu 5-10 % einen gleichzeitigen C-Defekt auf. Die Häufigkeit ist 100 mal größer als für die Normalbevölkerung. Man muß jedoch zugeben, daß einige Patienten mit Defekten der "späten" Komplementkomponenten immer dann auf ihr Komplementsystem getestet wurden, wenn sie eine durch Meningokokken oder Gonokokken ausgelöste Infektion hatten. Das könnte eventuell einen "Überhang" bezüglich der Patienten Selektion mit sich bringen und diese Krankheitsbilder müßten nicht unbedingt das komplette Spektrum von möglichen Krankheiten repräsentieren. Der mögliche Überhang wird auch klar, wenn man die viel geringere Häufigkeit von Infektionen der homozygoten Verwandten von Propositi betrachtet (PETERSEN B.H, et al 1979).

Im Serum von C6-C8 Mangel-Patienten wurden in vitro fast immer normale Chemotaxis und Opsonierung gefunden (PETERSEN B.H. et al 1979; LEE T.J. et al 1979; VOGLER et al 1979), während die bakteriziden Mechanismen fehlten. Man hat nachgewiesen, daß die Serum-Bakterizidität für die Eliminierung von Meningokokken wichtiger ist (GOLDSCHNEIDER et al (1969), als für die von Gonokokken (BROOKS et al 1976; SCHOOLNIK et al 1976; EISENSTEIN et al 1977). Diese Ergebnisse zeigen jedoch, daß den Komponenten C6-C8 bezüglich der antibakteriellen Verteidigung besonders die Bakteriolyse zugeschrieben werden kann. Bei einem C5-Mangel konnte jedoch ein Fehlen der chemotaktischen Aktivität festgestellt werden (SNYDERMAN et al 1979), was die Wichtigkeit von C5 für die Produktion chemotaktischer Faktoren unterstreicht (SNYDERMAN et al 1970; SHIN et al 1968).

Eine Verbindung von C5-C8 mit dem HLA-System ist unwahrscheinlich (MITTAL et al 1976; HOBART et al 1977; OLIVING et al 1977, 1979; ROSENFELD et al 1977; LEE T.J. et al 1978; KAGAN et al 1979), obwohl früher eine Verbindung zwischen C6 und HLA angenommen wurde (ALPER et al 1976; RAUM et al 1976; DAY et al 1978), genau wie auch ein Zusammenhang zwischen HLA und C8, der in der erstbeschriebenen Familie zufällig vorhanden war (DAY et al 1978) aber inzwischen nicht bestätigt werden konnte. C6 und C7 sollen jedoch eng miteinander verbunden sein (HOBART et al 1977). Es wurde auch zufällig ein kombinierter C6/C7 Defekt bekannt, bei dem jedoch weder Hauterscheinungen, noch Infektionen auftraten (LACHMANN et al 1978).

OLVING et al machten 1979 eine Untersuchung bezüglich einer Beziehung zwischen C6 und 33 anderen Genorten in Norwegen. Außer einer sehr vagen Kopplung zwischen C6 und ADA und einer lockeren Verkettung zwischen dem Blutgruppen-Locus P und C6, konnte kein positives Ergebnis erzielt werden. Allerdings wurden auch die oben erwähnten Beziehungen von HOBART et al (1977) widerlegt. Die Vererbung von C7 und C8 erfolgt AR, die von C5 und C6 autosomal codominant. FISCHER (1982) beschreibt für C5 einen AD Erbgang.

Defekt der Inaktivatoren

C1-Inaktivator-Defekt

Das dritte Leitsymptom, neben bakteriellen Infektionen und der Entwicklung von Immunkomplexerkrankungen, sind kutane Schwellungen, die ausschließlich auf Defekte von Regulatorproteinen des C-Systems zurückzuführen sind. Am bekanntesten ist das HANE (hereditäres angioneurotisches Ödem), mit dem bisher mehr als 200 Patienten beschrieben wurden und denen primär ein Defekt des C1-Inaktivators (C1-INA) zugrunde liegt.

Es können drei verschiedene genetische Formen des HANE gefunden werden, die klinisch jedoch nicht zu unterscheiden sind. Dem Typ I (85%) liegt eine proportionale Erniedrigung von funktionellem C1-INA zugrunde. Beim selteneren Typ II ist die Antigen-Konzentration an C1-Inaktivator normal, die Funktion jedoch deutlich vermindert. Beim Typ III schließlich kann die Konzentration von C1-INA bis auf das 3-4fache des Normalen gesteigert sein, wobei aber auch hier eine funktionelle Inaktivität besteht.

Vorwiegend dürften Spaltprodukte von Komplementfaktoren und im Gewebe freigesetzte Kinine zur klinischen Manifestation des Angioödems beitragen. Im Plasma von HANE-Patienten kommt es spontan oder nach Traumen zu unkontrollierter Aktivität von C1 und damit zum gesteigerten Verbrauch von C2 und C4, die dadurch sekundär vermindert sind. Physischer und psychischer Streß, welcher mit erhöhter fibrinolytischer Aktivität im Plasma einhergeht, kann bei Patienten HANE-Anfälle auslösen, was für eine Beteiligung von Plasmin spricht, von dem auch in vitro die kininähnliche Wirkung des C2 abhängt.

Es gibt eine Reihe von Erkrankungen, die in Verbindung mit erworbenen C1-INH Defekten vorkommen. Dazu gehören: Non-Hodgkin Lymphom; Autoimmunhämolytische Anämie; Urticaria; SLE; Normolipämische Xanthomatose; Rectum-Ca; CLL; Myelofibrose; Essentielle Kryoglobulinämie; Makrokryoglobulinämie.

Ein C1-Esterase Inhibitor Defekt wird AD vererbt (nach KLEIN G. et al (1984) ist sie die einzige AD vererbte Komplementstörung). Eine Beziehung zum HLA-System ist nicht nachgewiesen.

C3b-Inaktivator-Defekt

Das klinische Bild eines C3b-Inaktivatordefektes entspricht dem des C3-Defektes, da es durch unkontrollierten Verbrauch von C3 infolge mangelnder Inaktivierung sekundär zu erniedrigtem C3 kommt. Die Patienten weisen also schwere bakterielle Infektionen wie Pneumonien, Meningitis, Otitis und Sinusitis auf. Ferner werden kutane Schwellungen beobachtet, die z.T. durch Bluttransfusion verstärkt und mit

anaphylaktischen Erscheinungen verbunden sein können. Eine Exazerbation dieser Erscheinungen wird beim Duschen beobachtet. Eine Erklärung dafür mag wohl darin liegen, daß die sowieso schon erhöhte Freisetzung von C3a, durch kutane Wärmeapplikation noch gesteigert wird, und eine Degranulation von Mastzellen durch die Anaphylatoxingenschaften von C3 vermehrt wird.

C3b-INA wird AR vererbt. Ein Zusammenhang zum HLA-System ist nicht bekannt.

Properdin(P)-Defekt:

Wie bereits oben erwähnt, spielt Properdin eine entscheidende Rolle im alternativen Weg der C-Aktivierung. Seine Funktionen sind

- a) die Vermittlung der bakteriziden und opsonierenden Effekte des C-Systems unter Umgehung der frühen Komponenten des klassischen C-Weges, zusammen mit den Faktoren B und D;
- b) die Stabilisierung der C3-Konvertase C3b_nBb, welche aus der labilen ersten Form C3bBb (durch Faktor B und C3b gebildet) entsteht, und damit Steigerung der C3 und C5 Spaltung.

Während partieller Properdin-Mangel ohne Folgen bleiben kann (DAVIS & FORRISTAL 1980) hat ein Fehlen von P zur Folge, daß biologische Funktionen, die von ausreichender C3-Aktivität abhängen, vermindert sind, da C3 in viel geringerem Maße gespalten wird. Es wurde allerdings eine Ig-A-Nephropathie in Zusammenhang mit einem partiellen Properdin-Defekt bei einem 21-jährigen Patienten beschrieben (WYATT et al 1981). Bezüglich des absoluten P-Mangels sind drei Fälle (in einer Familie)

mit fulminanten Meningokokkeninfektionen beschrieben worden (SJÖHOLM et al 1982; BRACONIER et al 1983). Die Serumbakterizidität gegen Meningokokken der Gruppe C war leicht reduziert im P-defekten Serum und konnte durch Gabe von P verbessert werden (BRACONIER et al 1983). Man weiß, daß die Abwehr bezüglich Meningokokken-Infektionen mit dem Erwerb von spezifischen Antipolysaccharid-Antikörpern verbunden ist, die in Anwesenheit von Komplement bakterizid wirken. Als weitere Gründe für die erhöhte Empfänglichkeit gegenüber Meningokokkeninfektionen bei P-Defekt kommen in Frage:

- a) das Enthalten von sialischer Säure in der Polysaccharid-Kapsel der C-Meningokokken, welche den Organismus nicht zur Aktivierung des alternativen Weges anregt (BRACONIER et al 1983; FEARON & AUSTEN 1980)
- b) eine fehlende Fähigkeit zur Opsonierung (niedrige Opsonierungsaktivität gegenüber *S.pneumoniae* und Endotoxin-umhüllten Ölpartikeln sind im P-defekten Serum nachgewiesen worden (SJÖHOLM et al 1982);
- c) eine erhöhte Empfänglichkeit gegenüber Meningokokken-endotoxin bei Patienten mit P-Defekt.

Die Art der Vererbung ist noch nicht eindeutig geklärt. SJÖHOLM et al (1982) und BRACONIER et al (1983) gehen von einer X-chromosomalen Vererbung aus. Gestützt wird diese Annahme dadurch, daß die drei P-defekten Patienten männlich und mütterlicherseits verwandt waren, ferner, daß zur Hälfte verminderte P-Spiegel bei drei Frauen mütterlicherseits auftraten. Der normale P-Spiegel der Eltern der Patienten spricht jedoch gegen diese Annahme. Für die partiellen P-Defekte wird eine AR-Vererbung angenommen (DAVIS & FORRISTAL 1980; WYATT et al 1981). Eine HLA-Verbindung von P-Mangel ist ausgeschlossen.

Als Prophylaxe käme in jedem Fall eine Immunisierung mit Meningokokkenvaccinen in Frage. Die Therapie bei Patienten mit P-Defekten und schweren Infektionen wäre die Gabe von Plasma. Auf jeden Fall ist ein Screening des alternativen Weges bei Patienten mit rezidivierenden Infektionen indiziert (FONG & RENAUD 1978; TRUEDSSON et al 1981).

Diagnostik

Über die Möglichkeit, einen hereditären C-Defekt pränatal zu diagnostizieren, herrscht geteilte Meinung. Natürlich sollte auch hier die Notwendigkeit einer pränatalen Diagnose von der Schwere der zu erwartenden Erkrankung abhängig gemacht werden. Das heißt, daß man bei einem familiär gehäuften Vorkommen eines C1-Inaktivatordefektes die Eltern zwar aufklären, bei bestehendem Kinderwunsch aber nicht von einer Schwangerschaft abraten sollte, da das hereditäre angioneurotische Ödem therapeutisch gut zugänglich ist. Bei einem C3-Defekt, der schwere Folgen für einen Betroffenen hat, ist die pränatale Diagnose sicherlich eher indiziert (da aber auch hier eine therapeutische Möglichkeit zur Besserung des Krankheitsbildes besteht, nicht in jedem Fall notwendig).

LINCH & LEVINSKY (1983) sind der Meinung, daß C3 eindeutig im fetalen Serum in der 15. Schwangerschaftswoche durch Immunelektrophorese demonstriert werden kann, da die fetale Leber nach der 8. Schwangerschaftswoche zur C3 Synthese befähigt ist. (KOHLER 1973) C3 ist polymorph und 1968 zeigten PROPP & ALPER, daß ein Unterschied zwischen dem C3 im fetalen und dem im mütterlichen Serum besteht, was beweist, daß es keinen placentaren

Transfer von C3 gibt. Deshalb könne man C3 im 2. Trimester der Schwangerschaft durch Fetoskopie mit fetaler Blutgewinnung bestimmen.

FISCHER (1982) bezieht sich auf einen Text von FIREMAN et al (1969) und JOHNSTON et al (1979), wonach es nicht möglich ist, pränatal einen hereditären C-Defekt zu diagnostizieren. Die Synthese der C-Proteine unterliegt einem Reifungsprozeß, der erst ca. 6 Monate nach der Geburt abgeschlossen ist. Erst dann lassen sich normale C-Spiegel im Serum des Neugeborenen nachweisen. Bei Geburt sind nur ca. 30-50% der normalen Gesamtkomplementaktivität im Serum zu bestimmen. Diese Werte korrelieren mit dem Geburtsgewicht. Auf einen Unterschied zwischen fetalen und mütterlichem C wird hier nicht eingegangen. Aber selbst wenn die Menge des gesamten C nicht dem des Erwachsenen entspricht, wäre ja immerhin die immunoelektrophoretisch nachweisbare Differenz einzelner C-Komponenten ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel. Bei einem homozygot betroffenen Feten würden bestimmte Faktoren ganz fehlen bzw. bei einem heterozygoten Feten zumindest teilweise vorhanden sein. Außerdem ergibt sich aus dem Text von JOHNSTON et al (1979), daß nur 14 von 27 untersuchten Babies eine anormale Komplement-Aktivität bzw. einen Defekt im klassischen Weg der C-Aktivierung aufweisen. Dies ist ein Aspekt, der vermutlich nicht in Betracht gezogen wird, wenn man nur Mittelwerte vergleicht. Bei den 27 Babies bestand keine Korrelation zwischen hämolytischer Aktivität und C3-Konzentration, die bei 17 Babies subnormal war (d.h. niedriger als der niedrigste Wert von 47 gesunden Erwachsenen).

Auch andere Studien haben gezeigt, daß C3 bei 29 von 40 (STOSSEL et al 1973) und 20 von 30 (FEINSTEIN & KAPLAN 1975) Babies erniedrigt war.

Eine Abschätzung der gesamten hämolytischen Komplementaktivität ist indiziert für Patienten mit sich wiederholenden *Neisseria* Infektionen und für Patienten mit Autoimmunerkrankungen, während für Patienten mit Angioödem

eine direkte Untersuchung des C1-Inhibitors (funktionell und immunchemisch) nötig ist. Ferner sollten je nach Verfügbarkeit von CH-50 Tests, auch Patienten mit einer kindlichen Erstinfektion durch *Neisserien* getestet werden. Die Tests bedürfen der Anwesenheit von funktionellen Komponenten C1-C9 für die Lyse von Indikatorzellen.

Die Entdeckung Heterozygoter verlangt die direkte Messung von C-Komponenten, da Heterozygote gewöhnlich CH-50 Spiegel haben, die normal sind, während die Einzelfaktoren graduell vermindert sind. Familienstudien um andere potentiell homozygote Komplement-Defekte zu finden, bzw. die Heredität eines Defektes zu bestätigen, sind unerlässlich, da auch nicht erkrankte Familienmitglieder ein potentielles Erkrankungsrisiko haben,

Ferner sollte eine Titration des alternativen C-Weges (mit nicht sensibilisierten Kaninchen-Erythrocyten mit Mg-EDTA-Puffer) auf breiter Ebene eingesetzt werden, in der Hoffnung, den bisher noch nicht entdeckten Defekt von Faktor B aufzufinden. Für die Bestimmung von Einzelfaktoren zur Differentialdiagnose eines Hyperkatabolismus und eines Primärdefektes eignen sich immunchemische Bestimmungen, wie z.B. der radiale Immundiffusionstest zur C4 und C3 Bestimmung. Für die Bestimmung einer hämolytisch inaktiven C8-Komponente wurde 1983 von BRANDSLUND et al die

"crossed immunoelectrophoresis" vorgeschlagen, die im Gegensatz zu konservativen Tests, durch abweichende Präzipitationsmuster von Normalen und Homozygoten, die Entdeckung Heterozygoter Individuen auf sichere Weise erlaubt. Der Verlauf der Präzipitationslinie zeigt, daß sich die pathologische C8-Komponente durch Antigene von der physiologischen C8-Komponente unterscheidet.

Einen Anhaltspunkt, sowohl für die pränatale Diagnostik, als auch für die "Carrierdiagnose" von C2 und C4-Defekten, ergeben sicher auch die HLA-Konstellation sowie das Fehlen von Chido & Rodgers Blutgruppeneigenschaften bei C4-Defekten. Hier muß jedoch wieder einschränkend gesagt werden, daß das Auffinden von Chido & Rodgers Oberflächeneigenschaften durch O'NEILL et al (1979) bei homozygot-C4-defekten Individuen gegen die Hypothese spricht, daß die Gene, die Chido & Rodgers bzw. die C4-Produktion determinieren, immer miteinander vererbt werden.

Therapie

Die Therapie-Erfahrungen bei Patienten mit Komplementdefekten mittels Substitution sind begrenzt. Die besten therapeutischen Möglichkeiten bietet sicher das hereditäre Angioödem. Früher wurde hier Frischplasma infundiert, inzwischen steht aber ein C1-Inhibitorkonzentrat für die i.v. Applikation zur Verfügung, was die Therapie der Wahl im akuten Stadium darstellt. Man weiß auch, daß Patienten mit HANE auf die prophylaktische Gabe von ϵ -Aminocapronsäure gut ansprechen. Es wird angenommen, wie bereits oben besprochen, daß Plasmin bzw. eine erhöhte fibrinolytische Aktivität im Plasma einen HANE-Anfall auslösen.

Frischplasma wurde auch eingesetzt bei einer Dysfunktion von C5, hier mit gutem Erfolg. Eine Frischplasma-Dauersubstitution bei einem Patienten mit C3b-Inhibitor-Defekt führte zwar zur klinischen Besserung, aber einer leichten Anaphylaxie als Nebenreaktion. Die Gabe von gereinigtem C3b-Inhibitor führte zur Besserung C-abhängiger Funktionen. Bei der Substitution mittels Vollblut bei einem homozygoten C3-Defekt kam es zu einer deutlichen klinischen Besserung. Eine Dauersubstitution mittels Vollblut bei einem C2-Defekt läßt sich in Anbetracht der kurzen Halbwertszeit (nur einige Stunden) kaum realisieren. Außerdem kann man eine mögliche Gefährdung der Patienten, die mit Plasma- oder Blutpräparaten substituiert werden, nicht ausschließen. Die Gefährlichkeit der Substitutionstherapie liegt darin, daß infolge des Fehlens der frühen C-Komponenten eine physiologische Komplementaktivierung nicht stattfindet. Dieser aufgestaute "Aktivierungsdruck" (ausgeübt durch nicht eliminierte Immunkomplexe) setzt sich also nach Substitution der fehlenden C-Komponente in Aktivierung um. Ein Fall wurde beobachtet, bei dem eine Erniedrigung von C1 und C4 vorlag, und ein komplettes Fehlen von C2. Nach Vollbluttransfusion fielen C1, C4, C3 und C5 deutlich ab, was auf einen gesteigerten Verbrauch hinweist. Nach ca. 6 Stunden besserte sich dieser Zustand (WAHN 1983).

8. DEFEKTE DER PHAGOCYTENFUNKTION

Neben der Neutropenie, welche viele Ursachen haben kann und hier nicht in Betracht gezogen wird, gibt es genetisch determinierte Defekte der Phagocytenfunktion. Die Funktion der Neutrophilen hängt von der Reaktion auf einen chemotaktischen Stimulus, sowie Anheftung, Endocytose und Zerstörung des verdauten Partikels ab. Mobilität und Endocytose sind nur dann möglich, wenn Anheftung und Vollständigkeit des "Cytoskeletts" und kontraktile Systems garantiert sind.

Defekte der intrazellulären Abtötung verdauter Partikel treten gewöhnlich durch Versagen der Produktion von Superoxidradikalen, Hydroxylradikalen und Hydrogenperoxyd nach erfolgreicher Endocytose auf. Die Mikro-Organismen, welche bei Patienten mit dieser Erkrankung isoliert werden, sind generell Katalase produzierend wie *Staphylococcus aureus* oder *E. coli*.

Patienten mit defekter Neutrophilen-Mobilität und Anheftung weisen gewöhnlich Hautinfektionen, Periodontitis und intestinale und perianale Fisteln auf. Dagegen zeigen Patienten mit unvollkommener Endocytose und Abtötung von Bakterien zusätzlich chronisch infizierte Granulomata. Der NBT-Test (siehe chronische Granulomatose) hat sich als Standardtest für die Fähigkeit Sauerstoffradikale zu bilden, d.h. verdaute Partikel zu zerstören, erwiesen.

Eine große Zahl von Tests für Chemotaxis, Anheftung, Superoxid-Bildung und Chemolumineszenz sind entwickelt worden.

Zur Zeit ist es jedoch nicht möglich, einen davon für klinische Routineuntersuchungen zu benutzen, da noch keine ausreichende Standardisierung erfolgt ist. Als Therapie für die defekte Phagocytenfunktion kommen Antibiotika, chirurgische Eingriffe und eventuell Gabe von Neutrophilen im Fall von Infektionen in Frage. Einige Autoren weisen auf die Möglichkeit hin, Ascorbinsäure (BOXER et al 1976; HAYWARD et al 1979) oder Levamisol (ANDERSON et al 1979) als Therapie einzusetzen. Diese Therapievorschläge sind aber z.T. abgelehnt worden (KERNBAUM 1975; GALLIN et al 1979; BISSENDEN et al 1981). In schweren Fällen bietet sich die Knochenmarkstransplantation an.

Im Folgenden soll auf verschiedene Störungen der Neutrophilenfunktion eingegangen werden, auf die im "Meeting Report" für die WHO (1983) hingewiesen wird:

8.1 DEFEKTE DER MOTILITÄT UND ADHÄRENZ VON PHAGOCYTEN

8.1.1 Actin-Dysfunktion

Die Anomalie des Actin-Moleküls in den Neutrophilen verursacht eine Verminderung der Anzahl cytoplasmatischer Actin-Filamente. Die betroffenen Zellen heften sich schlecht an Glas an, zeigen kaum Bewegungen und phagocytieren nur ca. 15 % der normalerweise verdauten Partikel. Als Antwort auf phagocytdre Stimuli degranulieren die Zellen exzessiv, weil die Actin-Filament-Barriere, welche die Granulocyten-Fusion reguliert, vermindert ist. Der von BOXER et al (1974) beschriebene Patient litt unter

bakteriellen Infektionen. Die Erkrankung wird AR vererbt, eine pränatale Diagnose ist zur Zeit nicht möglich. STOSSEL (1980) stellte fest, daß die Actin-Moleküle der betroffenen Patienten hoch empfindlich gegenüber Proteolyse sind und der Defekt deshalb nur bei Neutrophilen auftritt, welche eine begrenzte Kapazität für Protinerneuerungen haben.

8.1.2 Schwachman-Syndrom

Das Schwachman-Syndrom setzt sich zusammen aus einer kombinierten exokrinen Pankreasinsuffizienz (eventuell Atrophie) und einer Knochenmarkshypoplasie. Aus der Knochenmarkshypoplasie ergibt sich eine Pancytopenie, insbesondere eine Neutropenie. Das fetale Hämoglobin ist erhöht. Die Patienten leiden unter rezidivierenden Durchfällen, Gedeihstörungen und Minderwuchs. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt.

8.1.3 GP-110/180-Membrandefekt und GP-115-Membrandefekt

CROWLEY et al (1980) beschrieben einen fünfjährigen Jungen mit rezidivierenden bakteriellen Infektionen. Seine Neutrophilen waren unfähig, sich an Oberflächen auszubreiten und wiesen einen schweren Defekt der Chemotaxis sowie eine verminderte Phagocytose auf. Die Gel-Elektrophorese zeigte, daß ein Glykoprotein mit dem Molekulargewicht von 110 000 Dalton (GP 110), welches normalerweise auf der Oberfläche von Neutrophilen zu finden ist, fehlte. Da sowohl die Mutter, als auch die Schwester eine reduzierte Menge an GP 110 an der Oberfläche ihrer Neutrophilen hatten, und Vater und Bruder unauffällig waren, wurde ein X-chromosomal Erbgang angenommen. Man vermutete, daß GP 110 für die Adhäsion von Neutrophilen an Oberflächen notwendig ist.

BOWEN et al (1982), die das von CROWLEY et al (1980) beschriebene Fehlen von GP 110 auf GP 180 korrigierten (d.h. nachwiesen, daß das Glykoprotein ein Molgewicht von 180000 Dalton hatte), beschrieben 2 Patienten mit defekter neutrophiler Adhäsion an Oberflächen, fehlender Chemotaxis und Fehlen von GP 180 der Neutrophilen des männlichen Patienten sowie Verminderung von GP 180 beim weiblichen Patienten. Beide Patienten hatten einen verzögerten Abfall der Nabelschnur, rezidivierende bakterielle Infekte, eine persistierende Leukocytose und waren unfähig, Eiter zu bilden. Es wurde vermutet, daß die Patientin eine phänotypisch betroffene Heterozygote für das Syndrom ist. Die klinischen Befunde sollen durch vermehrte Inaktivierung des normalen X-Chromosoms der Neutrophilen ausgelöst sein. Die Erkrankung soll demnach X-chromosomal rezessiv vererbt werden.

KOBAYASHI et al (1984) beschrieben ein japanisches Mädchen mit einer Erkrankung derselben Symptomatik, dem 2 Glykoproteine, nämlich GP 110 und GP 115 fehlten. Da diese Proteine in den Neutrophilen beider Eltern intermediäre Spiegel aufwiesen, wird eine AR-Vererbung angenommen.

BUCHANAN et al (1982) fanden heraus, daß durch das Fehlen von GP 180 die Neutrophilen das vaskuläre Endothel zwar normal penetrieren können, die Interaktion mit interstitiellen Elementen aber nicht ausreicht, um das extravaskuläre Gewebe normal zu durchwandern.

WEISMAN et al (1985) berichten über einen Patienten mit fehlendem GP-180. Neben anormaler Chemotaxis und Adhärenz waren hier auch Phagocytose und Oberflächenladung gestört,

ebenso wie die Membran gebundene Aktivierung. Die Phagocyten der Eltern des Patienten wiesen eine verminderte Adhärenz an Nylonfasern auf, eine anormale Membranpotentialdepolarisierung mit PMA und verminderte Mengen von GP-180. Daher wird ein AR-Erbgang angenommen. Das fehlende Glykoprotein schien hier eine Rolle in der Erkennung von C3b-umhüllten Partikeln zu spielen (obwohl die C3b-Rezeptordichte normal war) und bewirkte einen Anstieg des Ruhemembranpotentials. Es veränderte jedoch nicht die Fähigkeit der Granulocyten, sich einer Veränderung des Oberflächenpotentials nach Stimulation durch einen chemotaktischen Faktor zu unterziehen.

Bis jetzt liegen keine Berichte bezüglich der pränatalen Diagnose vor. Es müßte jedoch möglich sein, die fehlenden Glykoproteine an der Oberfläche fetaler Leukocyten mit spezifischen Antisera nachzuweisen.

FISCHER et al (1983) beschrieben eine erfolgreiche Knochenmarkstransplantation bei einer Patientin mit fehlendem GP-180.

8.2 DEFEKTE DER ENDOCYTOSE UND DER KEIMABTÖTUNG

8.2.1 GP-150-Membrandefekt

ARNAOUT et al (1982) beschrieben einen Patienten mit gesteigerter Empfänglichkeit gegenüber bakteriellen Infektionen und fehlendem Glykoprotein GP-150. Die Neutrophilen des Patienten hatten phagocytäre Defekte, aber Adhärenz und Chemotaxis waren normal. Da GP 150 zu 50 % auf den Granulocyten

der Eltern vorhanden war, wird eine AR-Vererbung angenommen. Für die pränatale Diagnostik gelten die gleichen Überlegungen, wie beim GP-110-Mangel.

8.2.2 Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel ist eine relativ häufige, genetisch determinierte Veränderung des Metabolismus, welche primär die Erythrocyten betrifft. Glücklicherweise ist ein ausgeprägter Mangel (d.h. weniger als 5 % des Normalwertes) relativ selten und ein solcher Mangel ist für eine defekte Neutrophilenfunktion notwendig.

Die Patienten leiden an schweren rezidivierenden Infekten und granulomatösen Läsionen aufgrund von *Staphylococcus aureus* oder gramnegativen Bakterien (BAEHNER et al 1972). Die Funktion der Neutrophilen entspricht phänotypisch der der Chronischen Granulomatose. Die NBT-Reduktion ist nicht möglich, das intrazelluläre Abtöten von Bakterien ist defekt.

8.2.3 MYELOPEROXIDASE-MANGEL

Klinik

Patienten mit hereditärem totalen oder partiellen Myeloperoxidase (MPO)-Mangel scheinen einen selektiven Mangel dieses lysosomalen Enzyms in den azurophilen Granula der Neutrophilen und Monocyten zu haben. Das Enzym bildet in Anwesenheit von H_2O_2 und einem Halogenid ein potentes baktericides System. Die Eosinophilen, Basophilen und Thrombocyten enthalten bei Patienten mit MPO-Mangel üblicherweise Peroxidase in normalen Mengen (GRIGNASCHI et al 1963; KLEBANOFF & CLARK 1978).

Die Relation zwischen MPO-Mangel und dem Auftreten von Infektionen ist bis jetzt noch nicht genau untersucht worden. Trotz der relativ großen Mengen von MPO in normalen Neutrophilen (1-5% des Trockengewichtes), zeigen klinische Befunde, daß der Myeloperoxidase-Mangel nur selten die Empfindlichkeit des Empfängers gegenüber schweren Infektionen erhöht. Somit scheinen alternative Systeme zum $MPO-H_2O_2-Cl^-$ -System zu bestehen. Das MPO-abhängige mikrobicide System spielt also nur eine untergeordnete Rolle in der Abwehr von Infektionen oder ein anderes MPO-unabhängiges mikrobicides System übernimmt bei MPO-Mangel die Funktion (CECH et al 1979; KLEBANOFF & PINCUS 1971; LARROCHA 1982).

KITAHARA et al (1981) beschreiben 11 Patienten, von denen 2 an Infekten litten (Streptokokken-Zellulitis und aseptische Meningitis), LARROCHA et al (1982) beobachteten 12 Patienten, von denen 4 eine Infektionsanamnese hatten. PARRY et al (1981) analysierten 28 Patienten. Vier hatten verschiedene Infektionen, unter anderem Candidiasis und Bakteriämie.

5 von 15 beobachteten Patienten mit rezidivierender Candidiasis sind beschrieben worden (UNDRITZ 1966; LEHRER & CLINE 1969, MOOSMANN & BOJANOVSKY 1975, CECH et al 1979; ROBERTSON et al 1979). Es ist relevant, daß 2 der 5 Fälle mit beschriebener Candidiasis (LEHRER & CLINE 1969; CECH et al 1977) Diabetiker waren und ihre Sensitivität gegenüber Candida auch auf Änderungen der Granulocytenfunktion durch Diabetes mellitus zurückzuführen sein könnte (TAN et al 1975; BAGDADE 1976). Ein von ROBERTSON et al (1979) beschriebener Patient mit MPO-Mangel und Candidiasis litt an Veränderungen der Neutrophilen-Margination und Chemotaxis, was eventuell die Ursache der Infektion erklären kann.

KITAHARA et al (1981) entdeckten bei 3 von 9 Probanden Neoplasien (2 Leukämien, 1 Hodenkrebs). Es ist nachgewiesen worden, daß das MPO- H_2O_2 -Halogenid System in vitro eine tumoricide Aktivität hat. Eventuell ist das Neoplasie-Risiko bei Patienten mit MPO-Mangel erhöht.

Immunologie

Nachgewiesenermaßen haben die Leukocyten von Patienten mit komplettem oder partiellem MPO-Mangel folgende immunologischen Befunde:

- a) verminderte bactericide Aktivität gegenüber *Staphylococcus aureus* (KITAHARA et al 1981; PARRY et al 1981)
(sie kann jedoch auch normal sein (BOS et al 1982))
- b) verminderte Abwehr von *Candida albicans* (PARRY et al 1981)
- c) verminderte metabolische Aktivität der Leukocyten (ROSEN & KLEBANOFF 1976)

- d) normale NBT-Reduktion
- e) normale spektrale Eigenschaften der Neutrophilen und Monocyten (BOS et al 1982)
- f) normale Hitzestabilität (BOS et al 1982)
- g) normale enzymatische Eigenschaften

Genetik

Vermutlich ist der MPO-Mangel mit einer Häufigkeit von 1 : 2100 beim partiellen Mangel bzw. 1 : 4000 beim totalen MPO-Mangel (KITAHARA et al 1979; PARRY et al 1981) der häufigste aller identifizierten polymorphkernigen neutrophilen Defekte. Er kommt entweder durch eine erhöhte Abbau- oder eine verminderte Syntheserate zustande (BOS et al 1982).

Man findet den Myeloperoxidase Mangel sowohl in kongenitaler (LEHRER & CLINE 1969), als auch in erworbener Form (GRIGNASCHI et al 1963; MOOSMANN & BOJANOVSKY 1975; KITAHARA et al 1979). Bei der erworbenen Form wird angenommen, daß der totale MPO-Mangel AR vererbt wird (KLEBANOFF & CLARK 1978), der partielle MPO-Mangel AD (KITAHARA et al 1981). Verschiedene Befunde weisen darauf hin, daß die MPO-Mangel-Fälle eher durch polygenische Fehlkontrolle der MPO-Bildung und Aktivität, als durch einfache autosomale Vererbung eines veränderten Strukturgens entstehen (LIPPI et al 1984; PARRY et al 1981). Zugrunde liegt dieser Annahme die extrem heterogene Ausprägung des MPO-Mangels bei nahen Verwandten (PARRY et al 1981; CECH et al 1979; KITAHARA et al 1981).

Die molekulare Anomalie der Neutrophilen mit MPO-Mangel ist noch nicht genau untersucht worden. Biochemische Studien

von menschlicher MPO haben eine verschiedene Anzahl von Isoenzymen gezeigt (FELBERG & SCHULTZ 1972; OLSSON et al 1972; BAKKENIST et al 1978). Es ist also möglich, daß eine Änderung entweder der Struktur oder Lage eines polymorphen Moleküls oder eine Isoenzym-Deletion die zelluläre Enzymaktivität in variabler Ausprägung betrifft.

Diagnostik

Zur Identifizierung der MPO-Mangel-Patienten wird heute Hemalog D benutzt. Dieser automatische cytochemische Analysierer weist die MPO-Aktivität in Neutrophilen und Eosinophilen nach. Als Substrat bzw. Elektronendonator wird das Chromogen 4-chloro-1-naphtol bei pH 3,1 benutzt (KITAHARA et al 1979). Bei MPO-Mangel erscheinen die Neutrophilen als große, ungefärbte Zellen, weil die Peroxidaseaktivität fehlt.

9.2.4 CHEDIAK-HIGASHI-SYNDROM

Klinik

Das Chédiak-Higashi-Syndrom ist eine seltene Erbkrankheit, die durch einen zum Teil bestehenden oculocutanen Albinismus, eine Photophobie und schwere rezidivierende Infektionen charakterisiert ist (BLUME & WOLFF 1972). Zum Teil wird ein Nystagmus beobachtet und eine leichte bis schwere Neuropathie. In 80 % der Fälle tritt eine Anämie auf, in 50 % eine Thrombocytopenie. Es besteht eine relative Lymphocytose. In ca. 85 % (BLUME & WOLFF 1972) tritt eine sogenannte "accelerierete Phase" auf, ähnlich einem Lymphom mit Hepatosplenomegalie und Lymphaderopathie aufgrund von lymphatischen und histiocytären Infiltraten in diesen Organen. Die Patienten sterben gewöhnlich schon im Kindesalter an Infektionen, Überlebende unterliegen meist den hier relativ häufig vorkommenden malignen lymphoproliferativen Erkrankungen.

Immunologie

Während die humorale und zellulär-vermittelte Immunität normal ist, sind die Neutrophilen dieser Patienten defekt bezüglich

- a) Chemotaxis (CLARK & KIMBALL 1971)
- b) bakterizider Aktivität (ROOT et al 1972)

Die Ursache dafür liegt vermutlich im selektiven Degranulationsdefekt, welcher in den Leukocyten von CHS-Patienten entdeckt worden ist.

- c) "Killer-Zell" Aktivität der Leukocyten (RODER et al 1980, VIRELIZIER & GRISCELLI 1980)

Der Grund für die verminderte Aktivität scheint weder in einem Nicht-Erkennen der zu lysierenden Zielzellen zu liegen, noch Ergebnis von Suppressor Zellen oder Faktoren zu sein. Beweise für letzteres wären, daß auch angereicherte Killer-Zell-Populationen von CHS-Patienten eine verminderte Killerzellfunktion haben, daß ihre mononukleären Zellen nicht die Cytotoxizität von normalen Zellen in einer gemeinsamen Kultur hemmen und auch kaum nach einer längeren Kultivierung (7d) reagieren (HALIOTIS et al 1980). Die Natur des Defektes scheint also eher im Fehlen der lytischen Mechanismen begründet zu liegen, da die Anzahl von Lymphocyten welche an NK-sensitive Ziele binden, normal sind.

- d) Fusion der Granula, (welche hier in allen Zellen anormal vergrößert sind) mit phagocytären Vakuolen (STOSSEL et al 1972)

- e) der AK-abhängigen zellvermittelten Cytotoxizität (KLEINM. et al 1980) welche vermindert ist.

Für die Erkrankung werden mikrotubuläre Anomalien verantwortlich gemacht (BOXER et al 1976; OLIVER & ZURIER 1976). Daß der Polymerisationsvorgang des Tubulins aufgrund Abwesenheit von Tubulin nicht zustande kommt, ist unwahrscheinlich, da die Zellen des CHS zur normalen Teilung befähigt sind und die gleiche Menge Colchizin bindender Proteine in Leber und Lymphocyten vorhanden ist, wie bei gesunden Personen. Es fehlt also anscheinend das "Signal" für die intrazelluläre Mikrotubuli-Bildung, welches in normalen polymorphkernigen Leukocyten nach Aktivierung vorhanden ist.

Diagnostik

Es wird eine autosomal rezessive Vererbung eines einzelnen Gens angenommen. Die Geschlechtsverteilung beträgt M1 : F1. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens ist sehr gering. Die meisten Fälle sind in Europa, besonders Spanien beschrieben worden. Heterozygote Personen können oft, aber nicht immer durch die gelegentlichen Riesenzellgranula in peripheren Blutzellen in einem Standard-Ausstrich mikroskopisch nachgewiesen werden (CLAWSON & GOOD 1979, Überblick). Eine Möglichkeit der pränatalen Diagnose wäre die Analyse der pathognomonischen großen, verschmelzenden Granula, welche eventuell auch in fetalen Leukocyten vorhanden sein könnten (LINCH & LEVINSKY 1983). Berichte über bereits diagnostizierte Fälle liegen nicht vor.

Therapie

Eine Therapie und Prophylaxe der Infektionen ist notwendig. Splenektomie soll in fortgeschrittenem Zustand zeitweilig sinnvoll sein (CLAWSON & GOOD 1979, Überblick). Corticosteroide, bekannt als Stabilisatoren lysosomaler Membranen haben zu einer Remission der malignen Veränderungen im CHS geführt (CLAWSON & GOOD 1979, Überblick). BOXER et al (1976) erbrachten den Beweis, daß die chemotaktische Funktion im CHS durch Ascorbinsäure verbessert werden kann, und die bakterizide Aktivität gesteigert wird. Auch der erhöhte cAMP Spiegel in den Leukocyten wird gesenkt und der von cGMP wird gesteigert. OLIVER & ZURIER (1976) wiesen nach, daß cGMP und cholinerge Agonisten die Entwicklung von Riesengranula verhindern und die Bildung intrazellulärer Mikrotubuli fördern. Der Wirkmechanismus ist weitgehend ungeklärt, der

Autor schlägt jedoch eine Therapie mit Betanechol vor.

HALIOTIS et al (1980) postulierten, daß die in vitro Aktivität der Killerzellen im CHS durch Interferon partiell wiederhergestellt werden kann. GRISCELLI & VIRELIZIER (1983; VIRELIZIER et al 1982) konnten dies jedoch nicht bestätigen, weder durch in vitro Experimente (4 Patienten), noch durch in vivo Gabe von IFN (1 Patient) für 5d (VIRELIZIER & GRISCELLI 1980). Anscheinend wirkt Interferon nur auf Killer-Zellen mit defekter endogener Interferonproduktion.

GRISCELLI & VIRELIZIER (1983) beschrieben eine erfolgreiche KM-Transplantation eines dreijährigen Jungen mit dem KM seiner HLA-A,B,D gleichen Schwester. 30 Tage posttransplantär war eine vollständige hämatologische und immunologische Wiederherstellung zu beobachten. Die Leukocyten zeigten einen weiblichen Karyotyp und anormale Granula fehlten. 20 Monate nach Transplantation ist der Patient klinisch und immunologisch unauffällig.

8.2.5 CHRONISCHE GRANULOMATOSE

Die chronische Granulomatose, ein Syndrom, welches durch neun verschiedene molekulare Defekte hervorgerufen werden kann, ist aus biochemischer Sicht ein erbter H_2O_2 Mangel der Phagocyten. Dies ist auf einen Defekt des oxidativen Metabolismus zurückzuführen und resultiert in fehlender Intra-zellulärer Zerstörung von Katalase positiven Mikroorganismen während der Phagocytose.

Klinik und Immunologie

Klinisch weisen die betroffenen Personen immer wiederkehrende, schwere Infektionen auf, gewöhnlich nur durch geringgradig pathogene Mikroorganismen ausgelöst. Diese Infektionen treten meist schon in früher Kindheit auf. Krankheitsfreie Perioden werden bei den meisten Patienten mit steigendem Alter größer, obwohl die Infektionen bei älteren Patienten dafür aber sehr viel schwerer sein können (REGELMANN et al 1983). Sie bestehen (in der Reihenfolge nach abnehmender Häufigkeit geordnet) in Lymphadenopathie (besonders zervikal), ekzematoider Dermatitis, pulmonalen Erkrankungen, Hepato- und Splenomegalie und Leberabszessen, Osteomyelitis (meist der kleinen Hand- und Fußknochen), Rhinitis, Otitis media, Konjunktivitis und ulcerierender Stomatitis, Diarrhoe mit Steatorrhoe und Vitamin B 12 Malabsorption, Perianalabszessen, Perikarditis und verzögerten Heilprozessen. Letzteres weist eventuell darauf hin, daß der oxidative Metabolismus auch auf die Fibroblastenfunktion und die Narbenbildung Einfluß hat (REGELMANN et al 1983).

Die Patienten sind meist kleinwüchsig. Gründe dafür sind nicht bekannt, in Frage kämen die chronischen Infektionen. Anzumerken ist allerdings hier, daß viele Patienten schon im 2. und 3. Lebensjahr zu klein sind, obwohl sie zu diesem Zeitpunkt noch relativ infektfrei sind. Ein weiterer Grund könnte die Fettmalabsorption sein sowie eine andere klinische Manifestation desselben genetischen Defektes. Die Annahme eines Zusammenhangs zwischen Kleinwuchs und defekter metabolischer Aktivität von Phagocyten mit gemeinsamer Ursache einer Membrandysfunktion bedarf aber noch weiterer Untersuchungen.

Daß die klinischen Befunde nicht immer eindeutig sein müssen, beschrieben SCHMIDT W. et al (1981). Bei einem Patienten bestand Verdacht auf eine Collagen-vaskuläre Erkrankung, beim anderen lag eine akute Erkrankung vor, verstärkt durch eine chronische Gedeihstörung. JOHANSEN et al (1982) beschrieben eine Patientin, bei welcher erst mit 17 Jahren die CGD diagnostiziert wurde. ROBINSON et al (1982) beschrieben ein Mädchen mit dem klinischen Bild einer chronischen Granulomatose und eines Hyper-Ig-E-Syndroms. Das zeigt, daß es auch "Überlappungs-Syndrome" mit anderen Immundefekten geben kann.

In Biopsie- und Autopsiematerial werden bei der chronischen Granulomatose charakteristische, wenn auch nicht spezifische Granulome an der Infektionsstelle gefunden, die im Körper zum Einschluß der phagocytierten, aber nicht abgetöteten Partikel gebildet werden. Teilweise sind diese Granulome effektiv, haben aber als Nebenwirkung die Zerstörung der Organstruktur und damit die Funktions-

minderung wichtiger Organe zur Folge. Ferner sind viszerale Organe mit Histiocyten, die pigmentiertes Material enthalten infiltriert. Dieses chromolipoide "Ceroid"-Pigment, das als ein sekundäres Phänomen gilt, ist in so einem starken Maß vorhanden, daß es eine gelbbraune Farbe des Gewebes hervorruft. Man muß jedoch anmerken, daß die lipochrome Histiocytose nicht nur auf diese Krankheit beschränkt ist.

Die Laborbefunde zeigen eine neutrophile Granulomatose und eine leichte Anämie bei mehr als 90% der Patienten. Die Anämie spricht nicht auf eine Eisentherapie an (fraglich=infektiöse Anämie). Die drei Hauptimmunglobulin-klassen sind erhöht, die Antikörper-Produktion und die zellvermittelte Immunität ist normal. Wie bereits erwähnt, lösen hauptsächlich Katalase positive Organismen Infektionen aus, wie Staphylokokken, Serratia, Klebsiella, Pseudomonas, E.Coli, Proteus und Salmonella sowie Pilze (Candida, Aspergillus und Nocardia).

Überträgerinnen der CGD haben selten Schwierigkeiten mit rezidivierenden Infektionen. Zum Teil haben sie jedoch Hautveränderungen an lichtexponierten Stellen des Körpers. FINLAY (1983) stellte bei zwei verwandten Überträgerinnen der chronischen Granulomatose einen Hautausschlag, ähnlich dem des Lupus erythematoses fest, ebenso fand SCHALLER (1972) zwei solche Frauen mit Gesichts-Erythem und auch NELSON et al (1977) KRAGBALLE et al (1981) und BRANDRUP et al (1981) stellten ähnliches fest.

Ätiologie

9 verschiedene molekulare Defekte (ausführlich besprochen durch SEGER (1984) und hier nur gekürzt wiedergegeben) sind dafür verantwortlich, daß die morphologisch und konstitutionell normalen Phagocyten der Patienten Pathogene zwar verdauen, aber nicht abtöten können. Das NADPH-Oxidase System des Phagocyten besteht aus drei Teilen: einem Aktivierungssystem, einer Atmungskette mit wenigstens zwei Komponenten (Flavoprotein und Cytochrom b) und verschiedenen Enzymen für die NADPH Lieferung. Ein Versagen des Systems kann auf eine dieser Komponenten zurückzuführen sein. Ein Mangel im Aktivierungssystem kann auf einem beeinträchtigten Membran-Kontakt basieren (ARNAOUT et al 1982). Zwei weitere Defekte bewirken, daß nach ausreichendem Kontakt mit der Zelloberfläche ein Signal entlang der Zellmembran nicht weitergeleitet wird. Sie sind als "Trigger 1 und 2 Defekte" beschrieben worden (WEENING et al 1976; HARVATH & ANDERSEN 1979). Anomalien, die mit der Veränderung des Membranpotentials einhergehen, wurden bei einigen Patienten mit X-chromosomal vererbter Granulomatose und bei einem Patienten mit der AR-Form der Erkrankung gefunden (SELIGMAN & GALLIN 1980; WHITIN et al 1980). Die zwei defekten Komponenten, die das NADPH-synthetisierende System betreffen, sind Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase und Glucose-6-Phosphat-Translocase-Mangel (COOPER et al 1972; HEYNE & GAHR 1980). Eine erniedrigte Affinität der NADPH-Oxidase, des Hauptenzym für den Elektronentransport kann ebenso die chronische Granulomatose hervorrufen (LEW et al 1981; SHURIN et al 1981). Der häufigste Defekt ist jedoch der Cytochrom-b-Mangel (SEGAL et al 1978).

In einigen Fällen ist eine Verbindung mit der sehr seltenen McLeod Blutgruppe bzw. ein Mangel des Antigens Kx, gehörig zum Kell-Blutgruppen-System, beschrieben worden (MARSH et al 1975; VAN DER HART et al 1968). Der Kx-Mangel wird X-chromosomal vererbt. Überträgerinnen haben ein Mosaik, d.h. eine Mischung der normalen Kell und der selteneren McLeod Blutgruppe. Die Population der normalen Erythrocyten überragt die der anormalen, vermutlich wegen der kürzeren Lebensdauer der McLeod Zellen.

Genetik

Die Krankheit tritt vorwiegend bei Jungen auf. Das Geschlechtsverhältnis beträgt M7 : F1. In den meisten Fällen ist die Vererbung X-chromosomal, was durch ein Mosaik der Neutrophilen bei weiblichen Überträgerinnen ersichtlich wird. Die zwei Zellpopulationen der Überträgerinnen sind durch die zufällige Inaktivierung eines X-Chromosoms bedingt (Lyon-Hypothese) (LYON 1972). Außerdem sind keine Anomalien der Neutrophilen des Vaters oder der gesunden Brüder von männlichen Patienten gefunden worden.

Chromosomenanomalien sind bis jetzt noch nicht nachgewiesen worden. Das gleichzeitige Auftreten eines Klinefelter-Syndroms (47, XXY) und der chronischen Granulomatose wird als Zufallsbefund angesehen. Beide X-Chromosomen des Patienten waren mütterlichen Ursprungs und enthielten das Gen für die chronische Granulomatose (SANDERS et al 1974).

10% der Patienten sind Frauen. Auch hier kann eine X-chromosomale Vererbung nicht ausgeschlossen werden. Sie kann verschiedene Ursachen haben:

- a) die Frau ist genetisch männlich (testikuläre Feminisierung), was bisher noch nicht beschrieben worden ist
- b) sie ist homozygot für das betroffene X-Chromosom (sehr unwahrscheinlich)
- c) sie kann ein Turner-Syndrom haben, welches bisher im Zusammenhang mit CGD auch noch nicht beschrieben wurde
- d) sie hat eine komplette "Lyonisierung" durchgemacht, was bisher fünf mal der Fall war (BJÖRKSTEN & LUND-MARK 1972; MIYAZAKI et al 1976; MILLS et al 1980)

Der Verdacht auf eine X-chromosomale Vererbung sollte also durch eine detaillierte Chromosomenanalyse (Karyotypisierung und Banding) und Untersuchung der Neutrophilenfunktion der Eltern erhärtet werden.

In 10 Familien mit 18 weiblichen Patienten (BAEHNER & NATHAN 1968; BANNATYNE et al 1969; DOUGLAS et al 1969; AZIMI et al 1968; KOCH et al 1973; OCHS & IGO 1973; ALLEN et al 1977; ELGEFORS et al 1978; CHUSID et al 1975) hatten alle ein einheitliches Erbmuster. Folgende Befunde weisen auf eine AR-Vererbung hin: normale Leukocyten-Funktion der z.T. blutsverwandten Eltern und neutrophile Dysfunktionen bei den Geschwistern. Deshalb ist wahrscheinlich, daß die Erkrankung dieser Patientinnen genetisch und biochemisch von der der männlichen Patienten abweicht.

Es wurden auch andere Arten der Vererbung vorgeschlagen. In englischen Familien wiesen die Eltern von an CGD erkrankten Jungen eine verminderte NBT-Reduktion und eine verminderte baktericide Aktivität der Granulocyten auf (CHANDRA et al 1969).

Die Autoren nehmen an, daß die CGD eine geschlechtsmodifizierte dominante Erkrankung mit tödlichem homozygoten Status bei weiblichen Patienten sei. Ein dominanter Erbgang mit variabler Expressivität wurde auch in einer anderen Familie vermutet, in der die Töchter an chronischer Granulomatose erkrankt war und Mutter und Bruder intermediäre NBT-Reduktionsergebnisse aufwiesen, während Vater und Schwester gesund waren (BJÖRKSTEN & LUND-MARK 1972).

Diagnostik

Die Prognose der Erkrankung in ihrer klassischen Form ist tödlich, 1/3 der Kinder stirbt vor dem 7. Lebensjahr. Die Lebenserwartung reicht von einigen Monaten bis zum frühen Erwachsenenalter. Deshalb ist eine pränatale Diagnostik und ein Heterozygotentest wichtig.

Neutrophile Zellen eines 16-19 Wochen alten menschlichen Feten besitzen ein NADPH-Oxidase-System, welches Superoxid bildet und NBT nach Stimulierung mit PMA zu Formazan reduziert (semiquantitiver-histochemischer Test) (NEWBURGER et al 1979; NEWBURGER 1982). Die Endotoxin-Stimulation erwies sich, ebenso wie einige andere Methoden als nicht so effektiv (REPINE et al 1975; LEVINSKY 1983). Die NBT-Reduktion durch fetale Phagocyten bietet sich deshalb als pränatale Diagnostik an (NEWBURGER et al 1979; BORREGAARD et al 1982). FIKRIG et al (1980) nehmen an, daß die pränatale Diagnose auch durch den NBT-Test an kultivierten Amnionzellen gestellt werden könnte, was aber durch SEGER & STEINMANN (1981), BORREGAARD et al (1982) und MATTHAY et al (1984) nicht bestätigt werden konnte. Sie fanden heraus, daß die normalen

Hautfibroblasten keine Sauerstoffmetaboliten bilden und daß die Fibroblasten der chronischen Granulomatose nicht von normalen Hautfibroblasten auf der Basis des NBT-Tests unterschieden werden können.

Die Zuverlässigkeit des NBT-Tests ist 1983 durch Johansen an 349 Individuen (300 Kontrollpersonen, 49 z.T. Patienten, Überträger oder Familienmitglieder) bewiesen worden.

LINCH & LEVINSKY (1983) weisen allerdings darauf hin, daß die pränatale Diagnose im 2. Trimester so spät wie möglich gestellt werden sollte, da eine adäquate Anzahl von Phagocyten gewährleistet sein sollte. Er beschreibt einen Fall eines gesunden Fetus der 16. Woche, bei dem keine neutrophilen Granulocyten oder Monocyten entdeckt werden konnten.

Eine weitere Methode zur pränatalen Diagnosestellung ist die durch Zugabe verschiedener oxidierbarer Stoffe (z.B. Luminol) gesteigerte Chemolumineszenz (DE CHATELET & SHIRLEY 1981; MATTHAY et al 1984). Sie verlangt jedoch mehr fetales Blut als der NBT-Test (50 µl statt 15-25 µl) ist aber objektiver (MATTHAY et al 1984). Die Unterschiede in der Lichtemission sind bei normalen Zellen 75-100fach größer als bei CGD-Zellen.

Da die absolute Neutrophilenzahl der Mutter ungefähr 5-10mal größer ist als die des Fetus, kann sowohl beim NBT-Test, als auch bei Messung der Chemolumineszenz eine Kontamination von 10% ein falsch positives Ergebnis bewirken. Deshalb sollte, wenn reines fetales Blut nicht erhältlich ist, gleichzeitig das Y-Chromosom nachgewiesen werden.

PHAM HUU et al (1985) schlagen vor, in jedem Fall mehrere Tests, wie cytochemische NBT-Reduktion und Chemolumineszenz nach Aktivierung mit PMA oder opsoniertem Zymosan und die Produktion von Superoxyd-Anionen an fetalem Blut durchzuführen, um sichere Ergebnisse zu erhalten.

Die Carrier-Diagnose ist bei der X-chromosomal vererbten Form der chronischen Granulomatose möglich, nicht aber bei der autosomal übertragenen Form der Erkrankung. Vom Lyon-Konzept der Zufallsinaktivierung des X-Chromosoms ausgehend, ist vorauszusehen, daß die neutrophilen Funktionen der Heterozygoten von profunden Anomalien bis zu phänotypisch unauffälligen Befunden variieren können. Da eine große Anzahl normaler Zellen die kleinere Zahl anormaler Zellen verdecken kann, muß die Funktion einzelner Zellen geprüft werden. Als Funktionstest kommen die Östrogen-Binderate (KLEBANOFF 1977) und der NBT-Test (WINDHORST et al 1967) in Frage. Ein weiterer Test basiert auf spektrometrischen Messungen von reduziertem exogenem Cytochrom b durch O_2^- (CURNUTTE et al 1974; JOHNSTON et al 1975; NAKAGAWARA et al 1977; TAKESHIGE et al 1979). Die durch Luminol verstärkte Chemolumineszenz hat sich auch bezüglich der Entdeckung Heterozygoten als sinnvoll erwiesen (MILLS et al 1980).

Die meisten Überträger werden jedoch zur Zeit durch den NBT-Test identifiziert. Eine maximale Stimulation aller potentiell betroffenen Zellen durch starke Stimulantien, z.B. Phorbol Myristat Acetat und opsoniertes Zymosan sollte gewährleistet sein. Aber sogar mit diesen Vorsichtsmaßnahmen sind

Heterozygote mit extremer "Lyonisation" des anormalen X-Chromosoms phänotypisch nicht entdeckbar (REPINE et al 1975). Deshalb ist die Aussage, daß eine Frau mit einem total normalen NBT-Test (sogar Gesunde weisen ca. 1% von NBT-negativen Neutrophilen auf) keinen erkrankten Sohn bekommen kann, nicht zulässig. Wenn eine Mutter ein betroffenes männliches Kind hat und biochemisch nicht als Überträger identifiziert werden kann, kommt natürlich auch eine Spontanmutation oder die AR-Form in Frage. Die Messung von Cytochrom b-245 der Mutter und des betroffenen Sohnes könnte dann dazu beitragen, herauszufinden, ob die Vererbung AR oder X-chromosomal ist. SEGAL et al (1983) entdeckten bei 19 untersuchten Familien mit betroffenen männlichen Kindern, daß den Patienten Cytochrom b-245, eine Komponente des mikrobiociden Oxidasesystems fehlt und intermediäre Spiegel bei 16 Müttern vorhanden waren. Im Gegensatz dazu hatten die Patientinnen in 8 Familien mit betroffenen weiblichen Mitgliedern normale Cytochrom b-245 Spiegel. Das Cytochrom wurde jedoch nach PMA-Stimulation nicht normal reduziert. Die Mütter der Patientinnen mit normalen Cytochrom b Spiegeln hatten normale NBT-Tests. Diese Tatsache weist auf eine AR-Vererbung hin.

Therapie

Frühe Erkennung der Patienten ist für eine suffiziente Behandlung notwendig. Bei bestehenden Infektionen sollten die auslösenden Organismen festgestellt werden und unter Umständen eine verlängerte aggressive Therapie mit Antibiotika und/oder chirurgischer Drainage durchgeführt

werden. Eine regelmäßige Lungenüberwachung hilft Komplikationen zu verhindern. Eine Antibiotikaprophylaxe bewirkt eine Verlängerung der krankheitsfreien Intervalle. (40 % der Prophylaxe-Patienten waren für 12 Monate infektfrei aber nur 6,5 % der Patienten, die keine Prophylaxe erhielten (REGELMANN et al 1983).

Antibiotika der Wahl sind Trimethoprim/Sulfamethoxazol im Falle einer Langzeitprophylaxe (KOBAYASHI et al 1978). Bei hinzutretenden Infektionen oder allergischen Reaktionen ist Rifampicin eine gute Alternative. Beide Agentien sind fähig, in den polymorph kernigen Leukocyten zu akkumulieren, intrazelluläre Bakterien zu töten und dadurch den fehlenden bakteriziden Defekt auszugleichen. HÖGER et al (1984) konnten diese Wirkungen auch für Fosfomycin nachweisen. Eine Kombination aller Medikamente wäre günstig im Hinblick auf Resistenzen der Bakterien.

Weiterhin kommen Granulocyten-Transfusionen RAUBITSCHKE et al 1973; BUJAK et al 1974; BRZICA et al 1977; PEDERSEN et al 1979; CHUSID & TOMASULO 1978) z.T. zusammen mit Antibiotikatherapie in Frage. Diese Transfusionen sind aber noch recht umstritten. Momentan gelten Knochenmarkstransplantationen als ultimo ratio. Von erfolgreichen Transplantationen berichten das WESTMINSTER-HOSPITAL-BONE-MARROW-TRANSPLANT-TEAM (1977) und KAMANI et al (1984). Eine erfolgreiche Korrektur des Neutrophilendefekts wurde bei einem 15 Jahre alten Jungen erreicht, der jedoch nach 6 Monaten an GVHR und respiratorischer Insuffizienz verstarb (RAPPEPORT et al 1982).

9. NATIONALE HÄUFIGKEITEN DER PRIMÄREN IMMUNDEFEKTE

In einigen Ländern gibt es nationale Register zur Erfassung primärer Immundefekte, so in Japan (HAYAKAWA 1982), Schweden (FASTH 1984), Italien (LUZI et al 1983), Dänemark (KOCH et al 1981) und den USA (SPECTOR et al 1978).

Der direkte Vergleich, der in den Studien dargelegten Zahlen (Tab.7) ist sicherlich nicht unproblematisch, zumal die Register zum Teil auf verschiedenen WHO-Klassifikationen beruhen (Italien/USA: WHO-1973; Dänemark: WHO-1978; Japan: WHO-1979; Schweden: WHO-1983). Inwieweit fehlende Angaben zu bestimmten Krankheitsbildern als "Nicht-Auftreten" dieser Syndrome zu bewerten sind oder ob sie aufgrund verschiedener Klassifikationen anderen Syndromgruppen subsumiert werden, ist nachträglich nicht feststellbar. Lediglich die dänische Statistik gibt auch Aufschluß über nicht aufgetretene Syndrome.

Die häufigsten primären ID (Tab.10) sind der selektive Ig-A Mangel und der CVID, wobei der Anteil des selektiven Ig-A Defektes zwischen 44,4% (Italien) und 14,2 % (Japan) schwankt. Etwa die gleiche Variationsbreite hat der CVID (35,7% Dänemark bis 6,8% Schweden). Daneben kam in Dänemark und Japan relativ häufig die Chronische Granulomatose vor.

Faßt man die primären ID nach Hauptgruppen zusammen (Tab.8), so liegt die Rate der Antikörperdefekte bei ca. 53 % in Dänemark, Japan und Schweden. Deutlich darüber liegt sie in Italien (66,6%) und den USA (76,6%). Hier muß aber angemerkt werden, daß sowohl das italienische wie auch das amerikanische Register auf einer WHO-Klassifikation von 1973 beruhen. In dieser sind weder Phagocyten- noch Komplementdefekte enthalten, ebenso

fehlen eine Reihe anderer Syndrome. Dadurch bedingt erscheinen die aufgeführten ID prozentual überbewertet. Es läßt sich also vermuten, daß unter Berücksichtigung aller primären ID, der Anteil der Antikörperdefekte auch in den USA und Italien im Bereich der übrigen Länder liegt.

Tab.3 gibt unter Berücksichtigung weiterer Zahlen aus Spanien, den Niederlanden und der BRD die Häufigkeit des Di George Syndroms wieder. Sie beträgt im Durchschnitt 1,9%, wobei in Japan mit 4,8 % der höchste Anteil zu finden ist. Die geringste Rate wiesen Dänemark und Italien mit 0,9% bzw. 1,0% auf.

Tabelle 7: HÄUFIGKEIT PRIMÄRER ID IN VERSCHIEDENEN NATIONALEN REGISTERN

Land Beobachtungszeitraum Fallzahl		Italien 1972-1982 797	Dänemark 1955-1980 112	Japan 1974-1981 543 (M/F)	Schweden 1974-1983 279 (M/F)	USA 1953-1976 3470
Primäre ID mit vorwiegendem Befall des B-Zell-Systems						
- Infantile geschlechtsgebundene Agammaglobulinämie		33 ± 4,1%	4 ± 3,6%	59 ± 10,9 (59/0)	12 ± 4,3% (12/0)	274 ± 7,9%
- Ig-Mangel mit erhöhten Ig-M (und Ig-G) Spiegel		5 ± 0,6%	0	10 ± 1,8 % (?)	3 ± 1,1% (3/0)	160 ± 4,6%
- Selektiver Ig-A Mangel		354 ± 44,4%	18 ± 16,1%	77 ± 14,2% (42/35)	75 ± 26,9% (36/39)	833 ± 24,0%
- Selektiver Defekt von Ig-Klassen oder Subklassen		22 ± 2,8%	0	9 ± 1,7% (9/0)	39 ± 14,0% (21/18)	156 ± 4,5%
- Immundefektsyndrom mit Thymom		-	0	6 ± 1,1 % (3/3)	-	38 ± 1,1%
- Infantile transitorische Hypogammaglobulinämie		-	0	36 ± 6,6% (26/10)	3 ± 1,1% (2/1)	537 ± 15,5%
- Variable Immundefektsyndrome		117 ± 14,7%	40 ± 35,7%	88 ± 16,2% (55/33)	19 ± 6,8% (10/9)	626 ± 18,0%
Primäre ID mit vorwiegendem Befall des T-Zell-Systems						
- Kombiniert ID mit vorwiegendem T-Zell-Defekt		58 ± 7,3%	-	-	-	-
- Purin Nucleosid Phosphorylase Mangel		2 ± 0,3%	0	-	-	-
- schwerer kombinierter ID (SCID)		45 ± 5,7%	8 ± 7,1%	50 ± 9,1% (36/14)	17 ± 6,1% (10/7)	198 ± 5,7%
- mit Adenosin-Deaminase Mangel		4 ± 0,5%	1 ± 0,9%	2 ± 0,4% (?)	-	18 ± 0,5%
- Retikuläre Dysgenese		2 ± 0,3%	0	1 ± 0,2% (1/0)	-	-
- Swiss-type		27 ± 3,4%	4 ± 3,6%	-	-	90 ± 2,6%
- anderer od. unbekannte SCID		12 ± 1,5%	3 ± 2,7%	47 ± 8,7% (?)	2 ± 0,7% (1/1)	90 ± 2,6%
- X-chromosomal gebundene lympho- proliferative Erkrankung (Purtillo Syndrom)		-	-	-	-	-

Tab. 7 FORTSETZUNG

	Italien	Dänemark	Japan	Schweden	USA
<u>ID verbunden mit anderen Störungen</u>					
- Wiskott Aldrich Syndrom	14 ± 1,7%	2 ± 1,8%	34 ± 6,3% (33/1)	8 ± 2,9% (8/0)	136 ± 3,9%
- Ataxia Teleangiectasia	50 ± 6,3%	7 ± 6,3%	40 ± 7,4% (24/16)	8 ± 2,9% (6/2)	283 ± 8,2%
- Di George Syndrom	8 ± 1,0%	1 ± 0,9%	26 ± 4,8% (18/8)	5 ± 1,8% (1/4)	51 ± 1,5%
- ID mit Minderwuchs	6 ± 0,8%	-	2 ± 0,4% (0/2)	7 ± 2,5% (3/4)	15 ± 0,4%
- Hlob- oder Hyper-Ig-E-Syndrom	12 ± 1,5%	-	6 ± 1,1% (?)	1 ± 0,4% (0/1)	-
- chronische mukokutane Candidiasis	19 ± 2,4%	-	11 ± 2,0% (4/7)	16 ± 5,7% (11/5)	-
<u>Phagocytendefekte (Beweglichkeit und Anheftung)</u>					
- Chediak-Higashi-Syndrom	-	0	8 ± 1,5% (4/4)	2 ± 0,7% (1/1)	1114 ± 3,3 %
- Schwachman-Syndrom	-	2 ± 1,8%	-	11 ± 3,9% (6/5)	
- unbekannter od. anderer Defekt der Phagozytenbeweglichkeit	-	1 ± 0,9%	-	-	
<u>Phagocytendefekte (Endozytose und Abtötung)</u>					
- X-chromosomal vererbte chron. Granulomatose	12 ± 1,5%	11 \ 23 ± unbekannt	63 ± 11,6% (52/11)	10 ± 3,6% (8/2)	49 ± 1,4%
- AR-vererbte chron. Granulomatose	-	2 / 20,5%	7 ± 1,3% (?)	3 ± 1,1% (2/1)	
- unbekannter od. anderer Phagozytenfunktionsdefekt	-	-	-	-	
<u>Anderer Neutrophiler Defekt</u>	27 ± 3,4%	6 ± 5,4%	-	27 ± 9,7% (11/16)	-
<u>Komplementdefekte</u>	13 ± 1,6%	-	4 ± 0,7% (1/3)	11 ± 3,9% (8/3)	-
<u>Andere, unbekannte, oder nicht näher aufgeführte ID</u>	-	-	7 ± 1,3% (?)	-	-

Erklärung: - = nicht aufgeführte ID / 0 = nicht beobachtete ID

Tab.8 HAUPTGRUPPEN PRIMÄRER ID IN VERSCHIEDENEN
NATIONALEN REGISTERN

	I	DK	JP	SW	USA
- vorwiegender Befall des B-Zell-Systems	66,6%	55,3%	52,5%	54,2%	76,6%
- vorwiegender Befall des T-Zell-Systems	13,2%	7,1%	9,2%	6,8%	5,7%
- ID verbunden mit anderen Störungen	13,7%	8,9%	21,9%	16,1%	14,0%
- Phagocytendefekte	5,0%	28,6%	14,4%	19,0%	3,3%
- Komplementdefekte	1,6%	-	0,7%	3,9%	-
			andere: 1,3%		andere: 1,4%
- totale Fallzahl	797	112	543	279	3470

Tab.9 THYMUSHYPOPLASIE IN VERSCHIEDENEN NATIONALEN
REGISTERN

Nationale Register	Anzahl aller ID	Thymushypoplasie
Italien (1972-1982)	797	8 ± 1,0%
Dänemark (1955-1980)	112	1 ± 0,9%
Japan (1974-1981)	543	26 ± 4,8%
Schweden (1974-1983)	279	5 ± 1,8%
USA (1953-1976)	3470	51 ± 1,5%
Spanien (1975-1982) ¹⁾	303	16 ± 5,3%
Niederlande (1982-1984) ²⁾	315	4 ± 1,3%
BRD (1971-1984)	(?)	(36 ± ?)
total (ohne BRD)	5819	111 ± 1,9%

¹⁾ persönliche Mitteilungen: T.S. Español

²⁾ persönliche Mitteilungen: B.J.M. Zegers

Tab.10 HÄUFIGSTE ID IN VERSCHIEDENEN NATIONALEN REGISTERN

I	DK	JP	SW	USA
selekt. Ig-A. Mangel (44, 4%)	CVID (35, 7%)	CVID (16, 2%)	selekt. Ig-A Mangel (26, 9%)	selekt. Ig-A Mangel (24, 0%)
CVID (14, 7%)	Chron. Granulomatose (20, 5%)	selekt. Ig-A Mangel (14, 2%)	selekt. Defekt von Ig-Klassen oder Sub- klassen (14, 0%)	CVID (18, 0%)
	selekt. Ig-A Mangel (16, 1%)	Chron. Granulomatose (11, 6%)	CVID (6, 8%)	

in den Tabellen verwendete Abkürzungen:

I: Italien

JP: Japan

DK: Dänemark

SW: Schweden

10. DISKUSSION

Trotz vieler Fortschritte auf dem Gebiet der Immunologie in den letzten Jahren ist ersichtlich, daß die fetale Diagnose der erbten Immundefekte immer noch durch verschiedene Faktoren limitiert ist:

- a) der Schwierigkeit "Risikoelternpaare" zu identifizieren
- b) der großen Anzahl und geringen Häufigkeit dieser erbten Erkrankungen
- c) dem fehlenden Wissen um die biochemische Basis der meisten Erkrankungen
- d) der begrenzten Aussagefähigkeit der Analysetechniken.

Diese Tatsachen zeigen, daß die pränatale Diagnostik in absehbarer Zukunft auf Familien beschränkt sein wird, welche schon ein betroffenes Kind haben. Bei weniger schweren ID Syndromen (z.B. X-chromosomal vererbte Hypogammaglobulinämie) ist sie auch nicht indiziert, da eine erfolgreiche Substitutionstherapie möglich ist. Fortschritte für die allgemeine Diagnostik primärer Immundefekte wird in jedem Fall das "mapping" des menschlichen Genoms und die DNA-Analyse bringen. Die genauere Kenntnis bezüglich der Assoziation eines bestimmten Gens mit einem "Marker" (z.B. bestimmten HLA-Typen oder Blutgruppen) wird die Diagnose erleichtern, da sie kein Wissen über die molekulare Ätiologie der Erkrankung erfordert und außerdem an jeder Zelle des betroffenen Organismus gestellt werden kann. Wenn ein mutiertes Allel nicht durch direkte Sequenzanalyse untersucht werden kann, wird zukünftig der bereits beschriebene "restriction fragment length polymorphism" (RFLP) eine Möglichkeit zur Entdeckung Heterozygoten und Patienten darstellen.

Die Herstellung eines radioaktiv markierten cDNA ("copy of complementary DNA") Stranges und die Hybridisierung, ermöglicht die Nukleotidfolge mutierter und nicht mutierter Genabschnitte zu vergleichen.

Die pränatale Diagnostik verhilft zu einer bis vor wenigen Jahren unvorstellbaren Therapie. Diskutiert werden pharmakologische Beeinflussung der Genexpression und ein direktes Eingreifen mit Restriktions-Endonuclease-Techniken zur Entwicklung einer genetischen Transfer-Therapie für den pränatalen Patienten (Benz 1982; White R. 1984). Theoretisch ist auch die KM-Infusion durch Fetoskopie möglich. Durch die beschriebenen Manipulationen an KM, welche zur Vermeidung einer GVHR führen, wird die Transplantation von haploidentischem elterlichen KM möglich.

Sowohl genauere Kenntnisse über die molekularen Mechanismen genetischer Erkrankungen, als auch bessere Analysetechniken machen die genetische Beratung effektiver, einfacher und tragen zu einer Verminderung der Immundefekte bei. Die pränatale Diagnostik sollte deshalb Zentren mit qualifizierter technischer Ausrüstung und einem großen "Patientenumsatz" vorbehalten sein. Eine enge Zusammenarbeit mit genetischen Forschungszentren und eine nationale Registrierung von Ergebnissen sollte gewährleistet sein.

Daß diese neuartigen Techniken ethische Probleme mit sich bringen, ist verständlich. Im einzelnen kann im Rahmen dieser Arbeit nicht darauf eingegangen werden. Es sei lediglich erwähnt, daß vor einer zweiten Schwangerschaft

bei bereits erkranktem Kind in jedem Fall eine genetische Beratung zur Risikoabschätzung stehen soll, da die pränatale Diagnose in keinster Weise die Häufigkeit "kranker" Gene reduziert und ein Schwangerschaftsabbruch niemals eine Therapie für den Feten darstellt.

11. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über die in der WHO-Klassifikation von 1983 aufgenommenen primären ID. Die Arbeit stützt sich dabei auf Übersichtsliteratur der letzten Jahre. Dargestellt werden Antikörperdefekte, Defekte der zellvermittelten Immunität und Immundefekte, welche mit Störungen wie Chromosomenaberrationen, Enzymdefekten und Mißbildungen einhergehen sowie Hereditäre Komplementdefekte und Phagocytendysfunktionen. Die klinischen und immunologischen Befunde der verschiedenen Immundefektsyndrome, Therapieversuche und Prognose werden beschrieben. Daneben werden genetische Aspekte und Pathogenesetheorien sowie Möglichkeiten zur Diagnostik diskutiert. Ein Überblick über die nationalen Häufigkeiten wird am Ende anhand einer Tabelle gegeben.

Im Vordergrund der pränatalen Diagnostik stehen die zur Zeit bei einigen Syndromen theoretisch möglichen bzw. bei anderen bereits durchgeführten Techniken wie Ultraschall, Amniozentese, Fetoskopie, Chorionzottenbiopsie und DNA-Analyse. Sie werden in einem Kapitel kurz erläutert. Auf ihre Risiken und Anwendungsmöglichkeiten speziell bei primären ID wird hingewiesen.

Genetische Aspekte der Erkrankungen wie Erbgang, Geschlechtsverteilung, Lokalisation eines Gens auf dem Chromosom und Verbindung mit bestimmten HLA-Haplotypen werden besonders beachtet, da sie zur Früherkennung und somit besserer Therapierbarkeit beitragen. Außerdem

verhelfen sie zu einer sicherlich noch notwendigen Weiterentwicklung der pränatalen Diagnostik.

Heterozygotentests, welche einen zentralen Punkt in der genetischen Beratung darstellen, werden, soweit durchführbar, beschrieben.

Bei der Therapie wird besonders auf die KM-Transplantation eingegangen, da diese Therapieform für die Zukunft aufgrund verschiedener neuartiger Manipulationen am Transplantat zur Vermeidung einer GVHR erfolgversprechend zu sein scheint. Außerdem erweist sich die Substitutionstherapie verschiedener Immunkomponenten (Gammaglobulingabe und Plasmagabe) oder symptomatische Antibiotikatherapie bei schweren, lebensbedrohlichen Störungen als unzureichend.

Am Ende wird über die im Text ausführlich behandelten Syndrome in Form einer Tabelle ein Überblick gegeben.

Tao. 11: IMMUNDEFEKTE UND IHRE PHÄNOTYPISCHEN AUSWIRKUNGEN AUF DAS IMMUNSYSTEM:
X-CHROMOSOMAL VERERBTE ERKRANKUNGEN

Erkrankung	phänotypische Auswirkung auf das Immunsystem						sonstige Zellarten
	Serum Ig	Serum Ak	B-Zellen	T-Zellen	Komplement	neutrophile Granulozyten	
- infantile geschlechtsgebundene Agammaglobulinämie	↓	↓	0	n	n	n	transitorische Eosinophilie
- Hypogammaglobulinämie mit Wachstumshormonmangel	↓	↓	↓ - 0	n	n	n	n
- kombinierter ID mit vorwiegend T-Zell-Defekt (Nezelof Syndrom)	n - ↓	↓	n	↓	n	n	n
- Schwere kombinierter Immundefekt	↓	↓	n od. ↓	↓	n	↓	defekte Stammzellendifferenzierung
- X-chromosomal gebundene lymphoproliferative Erkrankung (Purtillo-Syndrom)	↓	↓	↓	n	n	n	aplast. Anämie B-Zell-Lymphom
- Immundefekt mit Thrombocytopenie und Ekzem (Wiskott-Aldrich-Syndrom)	IgA, E ↑ IgM ↓	↓	n	↓	n	↓	Eosinophilie Thrombocytopenie
- C _q -Mangel	↓	↓	↓	↓	↓	↓	n
1. mit Agammaglobulinämie	n	n	n	n	↓	n	n
2. allein	n	n	n	n	n	↓ Adhärenz	n
- GP 180/GP 110 Membrandefekt	IgM, G, A ↑	n	n	n	n	Granulomatose	n
- Chronische Granulomatose							

↓ = vermindert und/oder defekt, 0 = fehlend, n = normal bzw. keine Störung bekannt
↑ = erhöht

AR-VERERBTE ERKRANKUNGEN DES IS

-275-

Erkrankung	phänotypische Auswirkung auf das Immunsystem					neutrophile Granulo- cyten	sonstige Zellarten
	Serum Ig	Serum Ak	B-Zellen	T-Zellen	Komple- ment		
- Agammaglobulinämie	↓	↓	↓	n	n	n	n
- Immundefizienzsyndrom mit Hyper- IgM	IgM, D ↑ IgG, A ↓	n - ↓	n - ↓	n	n	↓	n
- Selektiver IgA-Mangel	IgA, IgG ₂ ↓	↓	unreife plasmab- Zellen	n	n	n	n
- Variable Immundefektsyndrome	↓	↓	↓ - n	↓ - n	n	n	n
- Kombiniertes Immundefekt mit vorherrschendem T-Zell-Defekt siehe X-chrom. Erkrankung							
- Purin Nucleosid Phosphorylase Mangel	n	n	n	↓	n	n	hämolytische Anä- mie, monoklonale Gammopathie, an- tinukleäre AK
- SCID mit							
- Adenosin-Deaminase-Mangel	↓	↓	↓	↓	n	↓	defekte Stamm- zell differenzierung
- Retikulärer Dysgenese	↓	↓	↓	↓	n	↓	progressive Erythrocytopenie

Tab. 11: FORTSETZUNG

AR-VERERBTE ERKRANKUNGEN

Erkrankung	phänotypische Auswirkung auf das Immunsystem						sonstige Zellarten
	Serum Ig	Serum Ak	B-Zellen	T-Zellen	Komplement	neutrophile Granulozyten	
"Bare-Lymphocyte-Syndrom"	↓	↓	↓	↓	n	↓	n
Bloom-Syndrom	↓	↓	n	n	n	n	Störg.d.zellulären Proliferation
Fanconi Anämie	↓	↓	↓	↓	n	↓	Pancytopenie, medulläre Aplasie
Acrodermatitis Enteropathica	n	n	n	↓	n	↓ Chemotaxis	n
OPRT u. ODC Mangel	n	n	↓	↓	n	n	megakoblastische Anämie
Mangel Biotin-abhängiger Carboxylasen	↓	↓	↓	↓	n	n	↓ Monocytensuppressoraktivität
Transcobalamin-II-Mangel	↓	↓	n	n	n	Killing-Defekt	megakoblast. Zellveränderung
ID mit Minderwuchs	↓	↓	↓	↓	n	↓	
Hyper-IgE-Syndrom	IgE, D ↑	↓	↓	↓	n	↓ Chemotaxis	Eosinophilie
Chronische mukocutane Candidiasis	↓	↓	↓	↓	↓	↓ Chemotaxis	
Ataxia-Teleangiectasia (Louis-Bar-Syndrom)	IgA, E, G ↓ IgM ↑	n - ↓	n	↓	n	n	n
Thymushypoplasie (Di-George-Syndrom)	n	↓	n	↓	n	n	n
Actin-Dysfunktion Schwachman-Syndrom	n	n	n	n	n	↓ Motilität & Adhärenz	n

AR-VERERBTE ERKRANKUNGEN

Erkrankung	phänotypische Auswirkung auf das Immunsystem					sonstige Zellarten
	Serum Ig	Serum Ak	B-Zellen	T-Zellen	Komplement	neutrophile Granulo- cyten
GP-150 Membrandefekt						
Glucose-6-P- Dehydrogenasemangel						
Myeloperoxidasemangel	n	n	n	n	n	↓ Endocytose & Keimabtötung
Chediak-Higashi-Syndrom						Anämie, Thrombocytopenie
Chronische Granulomatose (siehe X-chromosomale Erkrankung)						

Tab. 11: FORTSETZUNG

ERKRANKUNGEN DES IS MIT UNBEKANNTEM ODER KEINEM VERERBUNGSMODUS

Erkrankung	phänotypische Auswirkung auf das Immunsystem						sonstige Zellarten
	Serum Ig	Serum Ak	B-Zellen	T-Zellen	Komplement	neutrophile Granulozyten	
- Selektiver Defekt von Ig-Klassen oder Subklassen	↓ IgM oder ↓ IgG(u. IgA)	↓ des betroffenen Isotyps	n?	n	n	n	(Thrombocytopenie)
- Leichtkettendefekte	↓ Leichtkette K od. λ	↓	n- ↓	n	n	n	Eosinopenie
- Immunganglionärsyndrom mit Normo- und Hyperimmunglobulinämie	n	↓	n	n	n	n	
- ID mit Thymom (Good-Syndrom)	↓	↓	0- ↓	n- ↓	n	n	
- Infantile transitorische Hypogammaglobulinämie	IgM, IgA, IgG ↓	↓	n	↓ T-Helfer	n	n	
- Down-Syndrom	IgA, M ↓	↓	↓	↓	n	variabel	↓ Monocytenchemotaxis, ↑ Killer-Zell-Akt.
- 5'-Nucleotidase Mangel	↓ - 0	-----	-----variabel	-----	n	n	

Primäre Immundefekte mit vorwiegendem Befall des B-Zell-Systems

-279-

Syndrom	Leitsymptom(e)	Ätiologie	Immunologie	Genetik Geschlechts- verteilung	-Häufigkeit (pro Lebend- geburt) -Prognose	Diagnostik	Therapie
Infantile ge- schlechtsge- bundene Agammaglo- bulinämie (XLA)	rezidivierende Infektionen	-Defekt der Ig- synthese oder B-Zell-Diffe- renzierung durch intrin- sischen Defekt oder T- Suppressor- Funktion -fehlendes Mikromilieu -spez. HLA Determinante	-fehlende An- tikörper -transitorische Eosinophilie -normale Lymphocyten- zahlen -atrophisches lymphatisches Gewebe	M 1 : F 0 x-chromo- male Verer- bung	1 : 1 000 000 - 13 : 1 000 000 < 50% werden älter als 2 Jahre	Pränatale Diagnostik durch feh- lernde Mem- bran-Ig tra- gende Zellen (FC, d) oder DNA Analyse RFLP (AC, FC, CVS, e) letzteres auch für He- terozygoten- test anwend- bar	γ-Globulin- gabe Antibiotika KM-Trans- plantation
X-chromo- mal vererbte Hypogamma- globulinämie mit Wachs- tumshormon- mangel	rezidivierende sinuspulmonale Infektionen Kleinwuchs verzög. Puber- tätsbeginn	Block in prä- E oder B-Zell- Differenzie- rung (?)	wie XLA	X-chromo- male Vererbung unabhängige Vererbung beider Syndro- me?	1 Familie (2 Brüder u. 2 Onkel mütter- licherseits) be- schrieben	/	/
AR-vererbte Agammaglo- bulinämie	wie XLA	wie XLA	wie XLA	M 1 : F 1 AR-Vererbung	seitener als XLA	/	/

In der Tabelle verwendete Abkürzungen und Zeichen: AC = Amniozentese, FC = Fetoskope, CVS = Chorionzottenbiopsie
↑ = erhöht, ↓ = erniedrigt, ? = fraglich, / = unbekannt, d = durchgeführt, e = erprobt, n = nicht möglich, t = theoretisch möglich

Tab. 12: Primäre ID mit vorwiegendem Befall des B-Zell-Systems

Syndrom	Leitsymptom(e)	Ätiologie	Immunologie	Genetik Geschlechts- verteilung	-Häufigkeit (pro Lebend- geburten) -Prognose	Diagnostik	Therapie
Hyper-IgM-Syndrom	- bakterielle Infektionen, Beginn gegen Ende des 1. Lebensjahres - Hepatosplenomegalie - maligne Lymphoproliferative Erkrankungen	- ↓ T-Suppressor-Funktion - fehlende T-Helfer-Zellen - anormale B-Zell-Differenzierung - Versagen der Umschaltung von IgM auf IgG	- normale B-Zell-Zahl - fehlendes oder ↓ IgG u. IgA - ↑ IgM u. IgD - Neutropenie - wenig organisiertes lymphatisches Gewebe	AD, AR, erworben HLA-A3, B7	/	/	γ-Globulin-Therapie Leukocyten-extrakte
Selektiver IgA Mangel	- totales Fehlen jeder klinischen Befunde oder - respirator. Infekte - Atopie - Sprue - Autoimmun-erkrankungen - Neoplasien	- verschiedene Faktoren wie Deletion von Chr. 18 - Defekte B-Zell-Reifung - ↓ T-Helfer Zellen - ↑ T-Suppressor Zellen	- IgA im Serum < 3 SD vom Mittelwert - Altersgruppe - ↑ IgG, IgM - z. T. Kombination IgA/IgG₂ Mangel	M 1 : F 2 AD oder AR	Schweden: 1 : 670 Finnland: 1 : 396 Norwegen: 1 : 1255 Frankreich 1 : 3040 USA: 1 : 3024 abnehmende Infektionshäufigkeit mit Alter	Diagnose- stellung nach 1. Lebensjahr durch quanti- tative IgA- Bestimmung möglich	Ig-Substi- tution orale Gabe von gerei- nigtem se- kretori- schen IgA Antibiotika Antihista- minika

Tab. 12: Primäre ID mit vorwiegendem Befall des B-Zell-Systems

Syndrom	Leitsymptom(e)	Ätiologie	Immunologie	Genetik Geschlechts- verteilung	-Häufigkeit (pro Lebend- geburten) -Prognose	Diagnostik	Therapie
Selektiver Defekt von Ig-Klassen oder Subklassen a) IgG-Mangel (meist IgG2/IgG4 Mangel)	- chronische respiratorische Infektionen - rezidivierende Otitis - SLE - Diabetes mellitus I - AT - idiopathische thrombocytopenische Purpura	Differenzierungsdefekt der B-Zellen zu Isotypen-spezifischen Plasmazellen	- IgG₂/IgG₄ ↓ - z. T. in Komb. mit IgA ↓ - zelluläre Immunität normal - T-Zellzahl, B-Zellzahl normal	/	/	Tests mit spez. anti-IgG-Antiserum pränatale Diagnostik:n	Ig-Substitutionstherapie
b) IgM-Mangel	Meningokokkämie atopische Hautläsionen rezidivierende Infektionen	selektive Suppression der IgM-spezifischen Plasma-Zell-Differenzierung sekundär durch Gluten-Enteropathie	- IgM ↓ - zelluläre Immunität normal - T-Zellzahl B Zellzahl normal	AR (?) Vererbung	0,03 % in Normalbevölkerung 0,1-1,0% bei Krankenhaus-Patienten Todesfälle sind beschrieben worden	-Pränatale Diagnostik durch Bestimmung IgM im fetalen Blut (FC, ?) -anti-IgM-Antisera	Ig-Substitutionstherapie

Tab. 12: Primäre ID mit vorwiegendem Befall des B-Zell-Systems

Syndrom	Leitsymptom(e)	Ätiologie	Immunologie	Genetik Geschlechts- verteilung	-Häufigkeit (pro Lebend- geburten) -Prognose	Diagnostik	Therapie
Leichtketten- defekte	-rezidivierende Infektionen -Diarrhoe, Mal- absorption -partieller Albi- nismus -perniziöse Anä- mie -cystische Fi- brose	kongenitales Ungleichge- wicht in Syn- theserate K/ λ Kette, Ursache unbekannt	↓ Leichtkette Typ K oder λ (VlgA, IgE) T-Zellzahl nor- mal oder ↓, zellu- läre Immuni- tät normal (Eosinopenie)	/	5 Patienten beschrieben	-Pränatale Diagnostik durch Nach- weis K oder λ Ketten im fetalen Blut (FC, ?)	y-Globulin- gabe
Immunangel- syndrom mit Normo- und Hyperimmun- globulinämie	-rezidivierende Infektionen	intrinsischer B Zell Defekt ↑ T-Supp./ T-Helfer Rate	Normales Se- rum Ig ↓ Serum AK Tu, B Zell- zahlen normal CMI variabel	/	wenig Patienten beschrieben (Differential- diagnose: Ig-G Unterlassen- mangel mit normalem Serum IgG-Spiegel)	Pränatale Diagnostik durch Nach- weis fehlen- der AK Bil- dung auf spezifische Ag (FC, ?) Messg. IgG- Unterlassen zum Aus- schluß sel. Ig G- Mangel	/

Tab. 12: Primäre ID mit vorwiegendem Befall des B-Zell-Systems

Syndrom	Leitsymptom(e)	Ätiologie	Immunologie	Genetik Geschlechts- verteilung	-Häufigkeit (pro Lebend- geburten) -Prognose	Diagnostik	Therapie
ID mit Thymom	ältere Patienten (25-77 Jahre) Autoimmun- erkrankungen	defekte Stamm- zellentwick- lung	↓ Serum Ig ↓ Serum AK ↓ B-Zellzahlen variable T- Zell-Zahlen, variable - ↓ zelluläre Immunität	erworben, familiäre Häufung	/	/	Entfernung des Thymoms
Infantile transitori- sche Hypo- gamma- globulinämie	rezidivierende Infekte	verzögerte Reifung der humoralen Immunant- wort, hervor- gerufen durch ↓ T-Helfer- zellzahl	-IgM, IgA normal -↓ Serum IgG -↓ Serum AK -↓ T-Helfer- zellzahl -variable zel- luläre Immu- nität	/	selten, Patienten haben a) Verwandte mit ID b) ↓ IgG Spiegel, keine betroff. Verwandte c) Frühgeburt Normalisierung Ig-Spiegel im 2. Lebensjahr	/	Ig-Ersatz- therapie bei schwe- ren, rezl- divierenden Infekten Langzeit- überwachung

Tab. 12: Primäre ID mit vorwiegendem Befall des B-Zell-Systems

Syndrom	Leitsymptom(e)	Ätiologie	Immunologie	Genetik Geschlechts- verteilung	-Häufigkeit (pro Lebend- geburten) -Prognose	Diagnostik	Therapie
Variable Immunde- fektssyndro- me	-klinische Sym- ptome selten vor 6. Lebensjahr -rezidivierende Infektionen -Pneumonien -Diarrhöe und Malabsorption -perniziöse Anämie -Hepato-u. Splie- nomegalie -Polyarthrit -SLE -idiopathische thrombocyto- penische Pur- pura -Granulome -Amyloidose -phänotypische Charakteristika -Malignomnei- gung	-intrinsischer Defekt der B-Zell-Reli- anz -Hyperaktivität der T-Suppressor Zellen	-Serum Ig -Serum AK -normale- VB-Zellzahlen -z. T. abnormale Verhältnisse der Subtypen Zellzahlen -normale- variierende zelluläre Immunität	M1 : F1 AD, AR Vererbung		-Pränatale Diagnose, Heterozygoten- test: n -Interleukin- stimulation der T-Zellen als Methode um asympto- matische Patienten nachzuweisen (e)	-γ-Globulin- Gabe -Plasma- gabe -Antibiotika -Steroide -Cimetidin

Tab. 12: Primäre ID mit vorwiegendem Befall des T-Zell-Systems

Syndrom	Leitsymptom(e)	Ätiologie	Immunologie	Genetik Geschlechts- verteilung	-Häufigkeit (pro Lebend- geburten) -Prognose	Diagnostik	Therapie
Kombinierter Immundefekt mit vor- wiegendem T-Zell- Defekt (Nezelof- Syndrom)	-Symptombeginn ab ca. 6. Lebens- monat, variabl. Verlauf -Gedehstörungen -Diarrhoe -orale Candidia- sis -rezidivierende pulmonale Infektionen -bei Kindern mit kongenitalen viralen Infekten	Defekt der Stammzell- entwicklung und Differen- zierung des KM	-Serum-Ig- Konzentration variiert (normal - $\downarrow$) - $\downarrow$ Serum AK - normale B-Zellzahl - $\downarrow$ T-Zellzahl - $\downarrow$ zelluläre Immunität Thymusdysplasie	bei 34 Pat.: M20:F14 bei 20 Pat.: in 11 Fällen AR-Erbgang in 5 Fällen X-chr. Erbgang in 4 Fällen kein Erbgang	8 von 34 Kin- dern wurden älter als 4 Jahre	Pränatale Diagnostik durch Be- stimmung der Lympho- cytenzahl im fetalen Blut (FC, ?)	Ig-Substi- tutions- therapie KM-Trans- plantation
Purin-Nuc- leosid Phosphory- lase Mangel (PNP-Man- gel)	-Symptombeginn ab ca. 6. Lebens- monat - 6. Le- bensjahr - rezidivierende Infektionen -neurologische Anomalien -Anämie -Malignome	T-Zelldefekt durch toxische Metaboliten- anhäufung durch Enzym- mangel	-normale Se- rum IG -normale Se- rum-AK -normale B- Zellzahl - $\downarrow$ T-Zellzahl - zelluläre Immunität -antinucleäre AK -hämolyt. Anä- mie -pos. Rheuma- faktor -monoklonale Gammopathie	AR Vererbung (Gen für PNP auf Chr. 14)	10 Kinder aus 7 Familien beschrieben	Pränat. Diagn. d. Nachweis Enzymakt. in Fibroblasten (AC, d), durch Messg. Guano- sin u. Inosin in Amnion- flüssigkeit (AC?), durch Messg. En- zymaktivität in Erythro- cyten (FC, d), Heterozygoten- test d. Messg. d. Enzymakt. in Erythrocy- ten (50% des N-Wertes)	

Tab. 12: Primäre ID mit vorwiegendem Befall des T-Zell-Systems

Syndrom	Leitsymptom(e)	Ätiologie	Immunologie	Genetik Geschlechts- verteilung	-Häufigkeit (pro Lebend- geburten) -Prognose	Diagnostik	Therapie
SCID	-Gedeinstörungen -ab 3. -6. Lebens- monat Gewichts- verlust und rezidivierende Infektionen	-selektiver intrins. T- Zell-Defekt, sekundärer B-Zell Defekt -inadäquate Anzahl T- Helfer u/o T- Suppressor- Zellen -Thymusdefekt -defekte Stamm- zell Differenz. -Ergebnis einer GVHR	Lymphopenie (< 1000 Lympho- cyten/mm ³) vorhandene Zellen unreif, ↓ Serum-Ig ↓ Serum-AK	AR, X-chrom. Ver- erbung M3 : F1	für AR-Form 2 : 1 000 000 für X-chrom. Form 1 : 1 000 000 Tod vor 2. Lebensjahr	Pränatale Diagnostik durch Nach- weis von Leukocyten mit mono- klonalen AK u. fluorescent- aktivierten "Sortier"- (FC, d) Nachweis von fetalem IgM u. IgA in Amnion- flüssigkeit (AC, d) nicht diagnostizier- bar; phäno- typisch ge- sunde Lym- phocyten mit Funktions- störung, (selten)	KM-Trans- plantation, Transplan- tation von fetalem Gewebe, Thymus- Transplan- tation, Thy- mus-Epithel- oder Hormon- gabe

Tab. 12: Primäre ID mit vorwiegendem Befall des T-Zell-Systems

Syndrom	Leitsymptom(e)	Ätiologie	Immunologie	Genetik Geschlechts- verteilung	-Häufigkeit (pro Lebend- geburten) -Prognose	Diagnostik	Therapie
SCID mit Adenosin- Deaminase- Mangel	-Symptome ab 3. Lebensmonat -in 80-90% der Fälle nicht von SCID mit ADA zu unterschei- den, in 10-15% der Fälle lang- samerer pro- gressiver Ver- lauf -Knochenanoma- lien -neurologische Anomalien -Plättchenaggre- gationsdefekt (in vitro)	T- und B-Zell Defekte auf- grund toxischer Metaboliten durch Enzym- mangel	wie SCID	AR-Vererbung (Gen auf Chr. 20)	Tod im 3. Lebensjahr 1/3-1/2 aller SCID gehen mit ADA-Mangel einher	Pränatale Diagnostik durch Mes- sung der ADA-Enzym- aktivität in Fibroblasten der Amnion- flüssigkeit (AC, d) oder in fetalen Erythrocy- ten (FC, d) Heterozygo- tentest durch Nachweis d. verminderten Enzymakti- vität (50% des Normal- wertes)	KM-Trans- plantation (Erythrocy- ten-Trans- fusionen) (Gabe von Deoxycyti- din Dipyri- damol und THU)

Tab. 12: Primäre ID mit vorwiegendem Befall des T-Zell-Systems

Syndrom	Leitsymptom(e)	Ätiologie	Immunologie	Genetik Geschlechts- verteilung	-Häufigkeit (pro Lebend- geburten) -Prognose	Diagnostik	Therapie
SCID mit retikulärer Dysgenese	wie SCID	pluripotenter Defekt der Stammzell- differenzie- rung	wie SCID, zu- sätzlich pro- gressiver Ab- fall der Erythro- cytenzahl	bei 11 Patienten 9M : 2F AR-Vererbung	11 Patienten beschrieben Längster Über- lebender lebte 17 Wochen (schwerste Form der SCID)	Pränatale Diagnostik durch Analyse des fetalen Leukocyten- phänotypes mit mono- klonalen AK oder T-Zell- Markern (FC, d)	KM-Trans- plantation
"Bare Lymphocyte Syndrome"	wie SCID	Differenzie- rungsdefekt mit primärem Fehlen von HLA-Determinanten an Zell- oberfläche oder Defekt eines Moleküls was HLA-An- heftung ver- hindert	wie SCID, fehlende HLA- Ag auf T und B Zellen	AR- Vererbung	ca. 25 Fälle beschrieben	Pränatale Diagnostik durch Ana- lyse von fe- talen Leuko- cyten mit AK gegen HLA und β_2 - Mikroglo- bulin (FC, b)	KM-Trans- plantation

Tab. 12: Primäre ID mit vorwiegendem Befall des T-Zell-Systems

Syndrom	Leitsymptom(e)	Ätiologie	Immunologie	Genetik	-Häufigkeit (pro Lebend- geburten) -Prognose	Diagnostik	Therapie
X-chromosomal gebundene lymphoproliferative Erkrankung	-tödliche oder chronische infektiöse Mononukleose, -aplastische Anämie -B-Zell-Lymphom -Hypogammaglobulinämie -angeborene Mißbildungen bei Kindern von Überträgerinnen	-unbekannt -nach EBV-Infektion auf-tretender ID	↓ Serum Ig ↓ Serum AK ↓ B-Zell-Zahl ↓ T-Helfer-Zell zu T-Suppressor Zell-Rate -fehlende Bildung von Antikörpern EBNA -unkontrollierte Aktivierung der NK-Zellen	spezifische cytogenetische Veränderungen an Chromosom 14, 22, 2 (?) AR oder X-chrom. Vererbung (?)	ca. 130 Fälle beschrieben Tod durch aplastische Anämie 2-4W post infectionem oder durch B-Zell-Lymphom	Diagnostik erschwert durch Unfähigkeit d. Patienten, EBV-spez. AK zu bilden. Mütter betroffen Kinder weisen erhöhte und persistierende EBV-AK-Titer auf.	EBV-spez. γ-Globulinalgabe, Interferon

Tab. 12: Immundefekte verbunden mit anderen Störungen

Syndrom	Leitsymptom(e)	Ätiologie	Immunologie	Genetik Geschlechts- verteilung	-Häufigkeit (pro Lebend- geburten) -Prognose	Diagnostik	Therapie
Bloom- Syndrom	-intrauterine Wachstums- verzögerung -Kleinwuchs -teleangiecta- tisches Erythem -nach Sonnenex- position -Café-au-lait- Flecke -Malignome -Hypogonadismus -rezidivierende Infektionen -Chromosomen- brüche, ↑ SCA- Rate	-Störung der zellulären Proliferation (?) (verzöger- tes DNA-Ket- tenwachstum, ↓ mitotische Aktivität) -fehlende B- Zell-Reifung -T-Zell-Regu- lationsdefekt	↓ mindestens einer Ig Klasse - normale T und B-Zellzahlen - verminderte T- Zell-Funktion - normale B-Zell- Funktion	M 25 : F 17 AR-Vererbung	ca. 100 Fälle beschrieben Neoplasie- risiko	- Pränatale Diagnostik durch Nach- weis vermehrt er Chromo- somenbrüche in fetalen Zellen (AC, FC, CVS, b) - Heterozygoten- test durch Nachweis er- höhter Zahl spontan auf- tretender Micronuclei in kultivier- ten Fibroblas- ten(d), bei Pa- tienten Demon- stration einer erhöhten SCA- Rate	Antibiotika bei Infek- tion (Wachstums- hormon- gabe)

Tab. 12: Immundefekte verbunden mit anderen Störungen

Syndrom	Leitsymptom(e)	Ätiologie	Immunologie	Genetik Geschlechts- verteilung	-Häufigkeit (pro Lebend- geburten) -Prognose	Diagnostik	Therapie
Fanconi Anämie	-kongenitale Mißbildungen -Infektionen -Leukämien -Blutungen -Chromosomen- brüche	unbekannt, evtl. vermin- deter Level der Erythro- cyten-Super- oxid-Dismu- tase verant- wortlich für erhöhte spon- tane Chromo- somenbruch- rate	Pancytopenie verminderte Zellüberlebens- rate, hohe sportare Chro- mosomenbruch- rate	AR-Vererbung	schlechte Prog- nose aufgrund akuter Leu- kämien o. pro- gressiver medu- llärer Aplasie	Pränatale Dia- gnostik durch Nachweis er- höhter Chro- mosomen- brüchigkeit nach Exposi- tion mit alky- lierenden Agentien(AC, FC, CVS, d) Heterozygoten- test durch Nachweis eines erhöhten SCA in Lymphocy- ten (d)	KM-Trans- plantation
Acrodermati- tis entero- pathica	-Hautverände- rungen -Diarrhoe -Malabsorption -psychische Auf- fälligkeiten -Candidiasis -Infektanfällig- keit	Malabsorption von Zink durch Mangel eines "Zink binden- den Faktors"	↓ zelluläre Immunantwort Defekte der neutrophilen Chemotaxis Thymushypopla- sie	AR- Vererbung	ca. 350 Fälle beschrieben Teilremissionen oder Schubartgr- Verlauf ab Pubertät klinische Re- mission dank Zinksubstitution	Bestimmung des Zinkse- rumspegels u. der alka- lischen Phos- phatase Heterozygo- tentest und pränatale Diagnostik nicht möglich	Zink- substitu- tions- therapie

Tab. 12: Immundefekte verbunden mit anderen Störungen

Syndrom	Leitsymptom(e)	Ätiologie	Immunologie	Genetik Geschlechts- verteilung	-Häufigkeit (pro Lebend- geburten) -Prognose	Diagnostik	Therapie
Down Syndrom	neben den für das Down Syn- drom typischen Anomalien -respiratorische Infekte -Leukämien	zusätzliches Chromosom 21 oder eines Teiles seines langen Armes Thymusinvo- lution ↑ Empfindlich- keit gegenüber Reifungs-Hemm- effekt von Interferon	- kombinierter Defekt der zellulären u. humoralen Immunität ↓ IgA und IgM - antithyroide AK ↑ Killer-Zell- Aktivität ↓ Monocyten- Chemotaxis	/	1 : 770 (d.h. 1:2500 bei 20 jährigen Müttern und 1:55 bei Müttern über 45 Jahre)	Pränatale Diagnostik durch cyto- genetische Untersuch- ungen (AC, FS, CVS, d) Carrierdiag- nose durch Nachweis einer balan- cierten Transloka- tion (t(DqGq) oder (GqGq))	sympto- matische Therapie
Hereditärer Mangel an OPRT und ODC	- Wachstums-u. Entwicklungs- verzögerung, - megaloblasti- sche Anämie - unterentwickel- te mentale und neu- romotorische Funktionen - Infektionen	Aktivitäts- verlust von OPRT und ODC, T-Zell- Defekt auf- grund toxischer und neu-Metaboliten	- Lymphopenie - normale Serum Ig - normale Se- rum Ak- tivität - normale hu- morale Im- munität	AR-Verbung	11 Patienten beschrieben, bei Früher- kennung gute Prognose	Pränatale Diagnostik durch Nach- weis der ODC Aktivität in Amnionzellen (AC, d) Hetero- zygoten- test durch Nachweis der ↓ ODC Akti- vität in Ery- throcyten	Uridin- Therapie

Tab. 12: Immundefekte verbunden mit anderen Störungen

Syndrom	Leitsymptom(e)	Ätiologie	Immunologie	Genetik Geschlechts- verteilung	-Häufigkeit (pro Lebend- geburten) -Prognose	Diagnostik	Therapie
Hereditärer Mangel an Biotin- abhängigen Carboxylasen	Symptombeginn sofort nach Ge- burt (neonatale Form) oder später (juvenile Form) -ZNS-Dysfunk- tionen, -Candida- oder seborrhoische Dermatitis -Alopezie -muskuläre Hypo- tonie -metabolische Acidose	Anhäufung organischer Säuren und Störung des Metabolismus verzweigt- kettiger Ami- nosäuren so- wie PGE Synthese durch Enzym- mangel (ent- weder Holo- carboxylase- synthetase oder Biotin- idase)	T- und B- Zell-Defekte ↓ Monocyten- Suppressor- aktivität	neonatale und juvenile Form, AR Vererbung (?)	wenige Pa- tienten be- schrieben, gute Therapie- möglichkeit	Enzymbe- stimmung im Plasma (bei Heterozygo- ten um ca. 1/2 vermin- dert)	Biotin- therapie
TC-II-Mangel	-Symptombeginn ab 6-9. Lebens- woche -Schleimhaut- ulcera -Diarhoe -rezidivierende Infektionen -megaloblastische Zellveränderun- gen	Defekter B12 Transport resultiert in gestörter Zellprolife- ration der B- Zellen zu Plasmazellen	-↓ Serum Ig -↓ Serum AK -normale T-u, B-Zellzahlen -normale zell- vermittelte Immunität -Killing-Defekt der Granulo- cyten	M1 : F1 AR-Vererbung	12 Fälle be- schrieben, aufgrund guter Therapierbar- keit gute Prog- nose	Pränatale Diagnostik evtl. durch Nachweis TCII im fetal- en Blut (FC, f) Heterozygo- tennachweis durch Isopro- tein-Be- stimmung(d)	Vit B 12 - Gabe

Tab. 12: Immundefekte verbunden mit anderen Störungen

Syndrom	Leitsymptom(e)	Ätiologie	Immunologie	Genetik Geschlechts- verteilung	-Häufigkeit (pro Lebend- geburten) -Prognose	Diagnostik	Therapie
						Fortsetzung: Diagnose d. Messung der ↓ totalen un- gesättigten B- 12 Bindungs- kapazität im Serum (d)	
5'-Nucleo- tidase Mangel	Verbindung mit mehreren ID: -variable Hypo- gammaglobulin- ämie des Erw.- alters -kongenitale Agammaglobu- linämie	repräsentiert anormale Reifung von sowohl T als auch B-Lym- phocyten → sekundäres Phänomen(?)	bei verschied. ID mit anorma- l gereiften T- und B Lympho- cyten				
Immundefekt mit Minder- wuchs	Defekte Knochen- entwicklung -Haarentwicklungs- störungen -Atemwegsinfek- tionen -andere Miß- bildungen	Defekte in kritischer Phase der im- trauterinen Entwicklung, durch anorma- le Knochen- entwicklung Synthese- störung der Zellen d. IS	-Zell-vermit- telte, humora- le u. kombi- nierte Immun- defekte Neutropenie → eukocyten- chemotaxis	zum Teil (?)	eventuell treten ID häufiger mit selektiven Miß- bildungen auf als vermutet	pränatale Diagnose durch Be- trachtung des Feten u. phä- notypische Blutanalyse (Ultraschall, FC,t)	symptoma- tische Therapie

Tab. 12: Immundefekt verbunden mit anderen Störungen

Syndrom	Leitsymptom(e)	Ätiologie	Immunologie	Genetik Geschlechts- verteilung	-Häufigkeit (pro Lebend- geburten) -Prognose	Diagnostik	Therapie
Hyper-IgE Syndrom	- rezidivierende "kalte" Staphylokokkenabszesse - mäßige Infektanfälligkeit - grobe Gesichtszüge - Dermatitis - mucocutane Candidiasis - Skelettanomalien	- Hypersekretion von Histamin z. T. verantw. für Chemotaxisdefekt - Ausfall T-Suppressor Zellen → unkontrollierte IgE. IgD Produktion - Störung T-Helferzellen	- ↑ IgE, IgD, IgM - ↓ neutrophile Chemotaxis - Eosinophilie - Lymphopenie	M1 : F1 - AD Vererbung mit variabler Penetranz (?) - AR-Vererbung (?)	1:500000 (in Minneapolis, USA) Prognose unsicher, da nur wenige Patienten älter erreicht haben	Pränatale Diagnostik zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich	systemische u. lokale Antibiotikagabe, chirurgische Incision u. Drainage der Abszesse, Ketokonazol bei Onychomykosen, Levamisol, Transferfaktor, Antihistamine, Plasmapheresen
Chronische mukocutane Candidiasis	- Symptombeginn in den ersten Lebensmonaten - therapieresistente Candida-infektionen von Haut, Nägeln, Mund, Genitalschleimhaut	- unbekannt - genetische Prädisposition - durch Candida hervorgerufene anormale Immunantwort bei sonst normalem IS (?)	- sowohl humorale als auch zelluläre Immundefekte - C-Defekte - Leukocyten-Chemotaxisdefekte - bei 1/4-1/3 d. Patienten kein ID	AD, AR Vererbung	/	Pränatale Diagnostik zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich	Transfer Faktor, Cimetidin

Tab. 12: Immundefekt verbunden mit anderen Störungen

Syndrom	Leitsymptom(e)	Ätiologie	Immunologie	Genetik Geschlechts- verteilung	-Häufigkeit (pro Lebend- geburten) -Prognose	Diagnostik	Therapie
Wiskott- Aldrich- Syndrom (WAS)	-thrombocyto- penische Blutungen -Infektionen -Ekzem -allergische Reaktionen -maligne lympho- proliferative Erkrankungen	Zell-Membran- Defekt, welcher alle hämatopoie- tischen Stamm- zellen betrifft. Evtl. Glyko- proteinano- malie an Zell- oberflächen	↑ IgA, IgE ↓ Ig M normales IgG ↓ Serum AK - B-Zellzahlen normal - T-Zellzahlen progr. Abfall - Paraprotein- ämien - Erhöhte Ig- Abbaurate - Wneutrophile Chemotaxis - Neutropenie - Eosinophilie - Thrombocyto- penie	M 1 : F 0 X-chromoso- male Verer- bung	- 4(M):1 000 000 - mittlere Über- lebensrate z. Zt. ca. 6, 5 Jahre - 59% der Pa- tienten sterben an Infekten - 27% an Hämorrhagien - 5% an Tumoren	Pränatale Diagnostik durch Analy- se der fetalen Plättchen- zahl u. Größe (FC, e) u/o Nachweis fehlender Oberflächen- proteine der fetalen Lymphocyten mit spezi- fischen Anti- sera (FC, t) Heterozygo- tentest durch Nachweis der fokaler mito- chondrialer ATP- Regeneration (?)	KM-Trans- plantation Splenektomie Antibiotika- gabe

Tab. 12: Immundefekt verbunden mit anderen Störungen

Syndrom	Leitsymptom(e)	Ätiologie	Immunologie	Genetik Geschlechts- verteilung	-Häufigkeit (pro Lebend- geburten) -Prognose	Diagnostik	Therapie
Ataxia- teleangiect- tasia (AT)	-ab 3. Lebensjahr progre- ssive cerebellare Ataxie -ab 5. Lebensjahr oculocutane Teleangiectasen -rezidivierende Infektionen -Neoplasien -frühes Altern -Kleinwuchs -hypoplastische Gonaden Chromosomen- brüche und Translokationen	-DNA-Repara- turdefekt, -Defekt der Gewebe- differenzie- rung	- ↓ IgG, IgE - ↓ -Ø IgA - ↓ IgM (niedermole- kulares IgM) - ↓ Serum AK - normale B- Lymphocyten- zahl, - ↓ T-Lympho- cytenzahl - Defekt der T-Helfer- Zellen -normale T- Suppressor- zellen	M1 : F1 AR-Vererbung ca. 1% der Nor- malbevölkerung ist Genträger	24 : 1 000 000 -schlechte Prog- nose -starke neuro- logische Aus- fälle im 10.-11. Lebensjahr -Tod durch Infektionen u. Neoplasien	Pränatale Diagnose möglich durch Nachweis von kei- ne "blastogenic" Faktor in Amnion- flüssigkeit (AC, d) -spontanen Chromoso- menbrüchen in Amnion- zellen (AC, d) -Chromosomen- transloka- tionen von Chr. 14 in kultivierten Amnionzellen (AC, d) -membranöse Strukturen im Zellycto- plasma von betroffenen Feten(AC, FQ (VS, e)	nur symptoma- tisch therapie oder radiomi- etische Medikamen- te

Tab. 12: Immundefekt verbunden mit anderen Störungen

Syndrom	Leitsymptom(e)	Ätiologie	Immunologie	Genetik Geschlechts- verteilung	-Häufigkeit (pro Lebend- geburten) -Prognose	Diagnostik	Therapie
						Fortsetzung: Heterozygo- tentest durch Nachweis chromoso- maler Aber- rationen(?)	
Di George Syndrom	-cardiovaskuläre Anomalien -Gesichtsdysmorphismus -Hypertelorismus -Lippen u. Gaumenspalten -tiefer Ohrenansatz -Thymusaplasie -Gedehnhstörungen -Hypoparathyreoidismus -Infektionen	- Gen-Mutation Chromosomen-deletion - mangelhafte Interaktion der Derivate der Neuralleiste mit pharyngealem Epithel	-normales Serum Ig ↓Serum AK -normale B-Zellzahlen ↓T-Zellzahlen	- AR-Vererbung (?) - x-chromosomal oder AD-Vererbung (?) - Chromosomenaberrationen von Chr. 22	schlechte Prognose, Tod durch Herzversagen u/o Infekte in früher Kindheit	Pränatale Diagnose durch cyto-genetische Untersuchungen (AC, FC, CVS) wenn Deletion von Chr. 22q11 vorliegt (t)	-Thymus-transplantation -chirurgische Behandlung der Mißbildungen, -Ca-Gabe -Vit. D-Gabe -Antibiotika

Tab. 12: Hereditäre Komplementdefekte

Fehlende C-Komponente	möglicher assoziierter Defekt	Leitsymptome	Symptome	Ätiologie Pathomechanismus	Vererbung	Diagnostik	Therapie
C1q	Agammaglobulinämie	Immunkomplex- erkrankungen	-SCID wenn kombiniert mit Agammaglobulinämie -SLE, Myelom, rezidivierende Pyodermien, Meningitiden, Fieberschübe	fehlende Bildung des makromolekularen Komplexes C1, welcher C4b2a katalysiert	AR oder X-chromosomale Vererbung (?)	pränatale Diagnostik: sonst:CH ₅₀ -Test, als Heterozygotentest eignet sich Faktorenbestimmung da CH ₅₀ meist normal	
C1r	kombinierter Defekt C1r/C1s		-SLE ähnliches Syndrom, rezidivierende Pyodermien, rezidivierende Atemwegsinfektionen Glomerulonephritis	wie C1q	AR-Vererbung	wie C1q	
C1s			SLE, SLE ähnliches Syndrom, Gesunde	wie C1q	AD-Vererbung	wie C1q	

Tab. 12: Hereditäre Komplementdefekte

Fehlende C-Komponente	möglicher assoziierter Defekt	Leitsymptome	Symptome	Ätiologie Pathomechanismus	Vererbung	Diagnostik	Therapie
C 4			SLE, SLE ähnliches Syndrom Arthritis, Lupusnephritis	fehlende Anaphylatoxingenschaften (C4a) und fehlende Immunadhärenz (C4b) fehlende C4b2a	AR-Vererbung HLA-B8, B12 B40, BW35	wie C1q	Corticosteroide
C 2	C 6, Hypogammaglobulinämie	Immun-komplex-erkrankungen	LE discoides, SLE ähnliches Syndrom, Dermatomyositis, Vaskulitis, rezidivierende Infekte, CLL, M, Hodgkin, Gesunde	fehlende Kinin-ähnliche Aktivität (C2b), fehlende C4b2a	AR-Vererbung, HLA-A10, B18, DW2 1% der SLE-Patienten ist heterozygot für C2-Man-gel	wie C1q	Vollblut (d, Nachteil: t/2 sehr kurz, Aktivierung von C)
C 3			rezidivierende Infektionen, Vaskulitis, Lipodystrophie (SLE ähnliches Syndrom)	"Schlüsselposition des Komplementsystems fehlt; Opsonierung, Anaphylaktische Reaktionen, Leukocytenmobilsierung, Immunkomplexauflösung, Freisetzung lysosomaler Enzyme	AR, AD-Vererbung, autosomal kodominante Vererbung	Pränatale Diagnostik durch Nachweis fehlenden C3s im fetalen Serum durch Immunelektrophorese (FC, ?) sonst: CH50-Test u. Faktorenbestimmung	Vollblut (d, guter klinischer Effekt)

Tab. 12: Hereditäre Komplementdefekte

Fehlende C-Komponente	möglicher assoziierter Defekt	Leitsymptome	Symptome	Ätiologie Pathomechanismus	Vererbung	Diagnostik	Therapie
C 5	/		SLE, SLE ähnliches Syndrom, rezidivierende Neisseria-Infektionen	fehlender Membran Attack-Komplex C5b-9 ↓ Serumbakterizidität (Bakteriolyse)	AR, AD-Vererbung autosomal dominante Vererbung	wie C 1 q	Frisch-plasma (d, guter klinischer Effekt)
C 6			rezidivierende Neisseria-Infektionen, Sepsis, rezidivierende Pneumokokken-Infektionen, Polyarthralgie (in Kombination mit C7 gesund)	wie C 5	AR-Vererbung, autosomal codominante Vererbung	wie C1q	
C 7	kombinierter Defekt C6/C7	bakterielle Infektionen	rezidivierende Neisseria-Infektionen, Sklerodaktylie, Raynaud-Syndromatik, Teleangiectasien, M. Bechterew	wie C 5	AR-Vererbung	wie C 1 q	
C 8			rezidivierende Neisseria-Infektionen, SLE, XP, Thalassämie	wie C 5	AR-Vererbung	wie C1q, Heterozygotentest durch "crossed immunoelectrophoresis"	

Tab. 12 : Hereditäre Komplementdefekte

Fehlende C-Komponente	möglicher assoziierter Defekt	Leitsymptome	Symptome	Ätiologie Pathomechanismus	Vererbung	Diagnostik	Therapie
C1-INA	/	HANE	HANE, LE	unkontrollierte Aktivierung von C1, Verbrauch von C2 und C4	AD-Vererbung	direkte Untersuchung des Inhibitors (funktionell u. immunchemisch)	Frisch-plasma C1-INA Konzentration
C3b-Inaktivator (Δ I)	/		rezidivierende bakterielle Infektionen, Sepsis, Urtikaria	Hyperkatabolismus von C3, sekundär erniedrigtes C3	AR-Vererbung	wie C1-INA	Frisch-plasma (anaphylaktische Reaktionen, immunolog. Besserung) gereinigt (Besserung C-abhängiger Funktionen)
Propendin	/	/	rezidivierende Meningokokkeninfektionen	fehlende Stabilisierung der C3-Konvertase, Aktivierung des alternativen C-Weges	AR-Vererbung oder X-chromosomale Vererbung	Untersuchung des alternativen C-Wegs	Plasmagabe, Immunsierung mit Meningokokkenvakzinen

Tab. 12 : Defekte der Phagozytenfunktion

Syndrom	Leitsymptom(e)	Ätiologie	Immunologie	Genetik Geschlechts- verteilung	-Häufigkeit (pro Lebend- geburten) -Prognose	Diagnostik	Therapie
Actin-Dysfunktion	bakterielle Infektionen	Anomalie des Actin-Moleküls, verursacht Verminderung der Anzahl cytoplasmatischen Actin-Filamente	Defekte der Mobilität u. Adhärenz der Phagozyten	AR-Vererbung	weniger als 10 Patienten beschrieben	/	Antibiotikagabe, neutrophile Transfusionen, in schweren Fällen KM-Transplantation
Schwachman-Syndrom	exokrine Pankreasinsuffizienz (oder Atrophie), KM-hypoplasie, Gedeinstörungen, Diarrhoe	/	wie Actin-Dysfunktion	AR-Vererbung	/	/	wie Actin-Dysfunktion
GP 180/ GP 110 Membran-defekt	rezidivierende bakterielle Infektionen, verzögerter Nabelschnurabfall, persistierende Leukocytose	Fehlendes Glykoprotein an der Oberfläche der Neutrophilen verhindert Adhärenz	wie Actin-Dysfunktion	X-chromosomal Vererbung oder AR-Vererbung	weniger als 10 Patienten beschrieben	Pränatale Diagnose durch Nachweis der fehlenden Glykoproteine an der Oberfläche fetaler Leukozyten mit Antisera (FC,t)	wie Actin-Dysfunktion

Tab.12 : Defekte der Phagozytenfunktion

Syndrom	Leitsymptom(e)	Ätiologie	Immunologie	Genetik Geschlechts- verteilung	-Häufigkeit (pro Lebend- geburten) -Prognose	Diagnostik	Therapie
GP 150 Membran- defekt	rezidivierende Infektionen	Fehlendes Glykoprotein auf der Ober- fläche der Phagozyten	Defekte der Endocytose u. des Abtötens der Phagozyten	AR- Vererbung	1 Patient beschrieben	es gelten die gleichen Überlegungen wie beim GP150Mangel	wie Actin- Dysfunktion
Glucose-6- Phosphat Dehydro- genase Mangel	rezidivierende Infektionen granulomatöse Läsionen	ausgeprägter Mangel(d.h. ≤5% des Nor- malwertes)an Glucose-6- Phosphat De- hydrogenase	wie GP 150 Membran- defekt	AR- Vererbung	/	/	wie Actin- Dysfunktion
Myeloperoxi- dase Mangel	rezidivierende Infektionen Neoplasien	Fehlen von MPO in den azurophilen Granula der Neutrophilen u. Monocyten dadurch Weg- fall eines bactericiden Systems	↓ baktericide Aktivität der Leukocyten gegenüber St. aureus ↓ Stoffwechsel- aktivität der Leukocyten	AR-Vererbung (totaler MPO- Mangel) AD-Vererbung (partieller MPO-Mangel)	1:2100 beim partiellen MPO- Mangel, 1:4000 beim totalen MPO- Mangel (häufigster aller polymorphkerni- gen neutrophilen Defekte)	Hemalog D weist MPO- Aktivität in Neutrophilen und Eosino- philen nach	wie Actin- Dysfunktion

Tab. 12 : Defekte der Phagocytenfunktion

Syndrom	Leitsymptom(e)	Ätiologie	Immunologie	Genetik Geschlechts- verteilung	-Häufigkeit (pro Lebend- geburten) -Prognose	Diagnostik	Therapie
Chediak- Higashi- Syndrom	oculocutaner Albinismus, Photophobie, rezidivierende Infektionen, Nyctagmus, Neuropathie, "accelerier- te Phase" mit Hepatosplenome- galie u. Lymphadenopathie	mikrobu- läre Anoma- lien	normale hu- morale u. zelluläre Immunität ↓ Chemotaxis u. bakterizide Aktivität der Neutrophilen, Anämie, Throm- bocytopenie	M 1 : F 1 AR - Vererbung	schlechte Prog- nose, Tod schon im Kindesalter durch Infekte u/o lymphopro- liferative Er- krankungen	Pränatale Diagnostik durch Ana- lyse der pa- thognomoni- schen großen Granula in den fetalen Leukocyten (FC, t) Heterozygo- tentest teilw. möglich durch Nachweis v. Riesenzell- granula in Blutzellen(d)	Splenecto- mie, Cortico- steroid, As- corbinsäure, Cholinerge Agonisten, Interferon, KM-Trans- plantation

Tab. 12: Defekte der Phagozytenfunktion

Syndrom	Leitsymptom(e)	Ätiologie	Immunologie	Genetik Geschlechts- verteilung	-Häufigkeit (pro Lebend- geburten) -Prognose	Diagnostik	Therapie
Chronische Granulo- matose	rezidivierende Infektionen Granulomata	Defekt des oxidativen Metabolismus der Phagocy- ten	- normale zelluläre Im- munität u. AK Produktion - ↑ IgM, IgG, IgA - neutrophile Granulomatose	M7 : F1 X-chromosomal oder AR-Ver- erbung	bei X-chromo- somal Ver- erbung 1 : 1000 000 - 1 : 100 000 AR-Vererbung ?	Pränatale Diagnostik durch NBT- Test mit Phagocyten (FC, d) oder transfusion, Fibroblasten (?, AC, d) u/o Chemo- lumineszenz, Produktion von O ₂ -durch Phagocyten (FC, d), Heterozygo- tentest bei X-chromo- somal ver- erbter Form möglich durch NBT-Test, Mssg. der Östrogenbin- derate, Mssg. reduzierten exogenes O ₂ B, Chemolu- minescenz	Antibiotika, chirurgi- sche Drai- nage, Granulocyten transfusion, KM-Trans- plantation

LITERATURVERZEICHNIS

1. Adams, D.O., Snyderman, R.:
Do macrophages destroy nascent tumors?
J.Nat.Cancer Inst. 62, 1341-1345, 1979
2. Adrian, G.S., Hutton, J.J.:
Adenosine deaminase messenger RNAs in lymphoblast cell
lines derived from leukemic patients and patients with
hereditary adenosine deaminase deficiency
J.Clin.Invest. 71, 1649-1660, 1983
3. Agarwal, S.S., Blumenberg, B.S., Gerstley, B.J.S.,
London, W.T., Sutnick, A.I., Loeb, L.A.:
DNA polymerase activity as an index of lymphocyte
stimulation:
Studies in Down's syndrome
J.Clin. Invest. 49, 161, 1970
4. Agnello, V.:
Complement deficiency states
Medicine 57, 1-23, 1978
5. Aitken, D.A., Kleijer, W.J., Niermeijer, M.F., Herbschleb-Voogt, E., Galjaard, H.:
Prenatal detection of a probable heterozygote for ADA
deficiency and severe combined immunodeficiency disease
using a microradioassay.
Clin. Genet. 17, 293-298, 1980
- 5a. Aluti, F., Ammirati, P., Fiorilli, M., D'Amelio, R.,
Franchi, F., Calvani, M., Businco, L.:
Immunologic and clinical investigation of a bovine thymic extract.
Therapeutic applications in primary immunodeficiencies
Pediatr. Res. 131, 797-802, 1979

6. Akkerman, J.W.N., van Brederode, E., Gorter, G., Zegers, B.J.M., Kuls, W.:
The Wiskott-Aldrich Syndrome: Studies on a possible defect in mitochondrial ATP resynthesis in platelets
Br.J.Haematol. 51, 561-568, 1982
7. Alford, C.A., Neva, F.A., Weller, T.H.:
Virologic and serologic studies on human products of conception after maternal rubella
N.Engl.J.Med. 271, 1275-1281, 1964
8. Allen, R.C., Stjernholm, R.L., Reed, M.A., Harper, T.B., Gupta, S., Steele, R.H., Waring, W.W.:
Correlation of metabolic and chemiluminescent responses of granulocytes from three female siblings with chronic granulomatous disease.
J. Infect. Dis. 144, 344, 1977
9. Allibone, E.C., Goldie, W., Marmon, B.P.:
Pneumocystis carinii pneumonia and progressive vaccinia in siblings
Arch.Dis.Child. 39, 26, 1964
10. Alonso, K., Ew, J.M., Starke, W.R.:
Thymic alymphoplasia and congenital aleucocytosis (reticular dysgenesis)
Arch.Path. 94, 179-183, 1972
11. Alper, C.A., Colten, H.R., Rosen, F.S., Rabson, A.R., Macnab, G.M., Gear, J.S.S.:
Homozygous deficiency of C3 in a patient with repeated infections
Lancet 2, 1179-1181, 1972
12. Alper, C.A.:
Inherited structural polymorphism in human C2:
Evidence for genetic linkage between C2 and Bf,
J.Exp.Med. 144, 1111-1115, 1976

13. Alper, C.A., Colten, H.R., Gear, J.S.S., Rabson, A.R.,
Rosen, F.S.:
Homozygous human C3 deficiency
J. Clin. Invest. 57, 222, 1976
14. Alter, B.P.:
Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies and other hematologic
diseases
J. Pediatr. 95, 501-503, 1979
15. Altman, L.C., Snyderman, R., Blaese, R.M.:
Abnormalities of chemotactic lymphokine synthesis and
mononuclear leukocyte chemotaxis in Wiskott-Aldrich
Syndrome
J. Clin. Invest. 54, 486, 1974
16. Ament, M.E., Ochs, M.D., Davis, S.D.:
Structure and function of the gastrointestinal tract in
primary immunodeficiency syndromes: a study of 39
patients.
Medicine 52, 227, 1973
17. Ammann, A.J., Hong, R.:
Autoimmune phenomena in ataxia-telangiectasia
J. Pediatr. 78, 821-826, 1971a
18. Ammann, A.J., Hong, R.:
Selective IgA deficiency: presentation of 30 cases and
a review of the literature
Medicine 50, 223-236, 1971b

19. Ammann, A.J., Wara, D.W., Salmons, Perkins, H.:
Thymus transplantation. Permanent reconstitution of
cellular immunity in a patient with sex-linked combined
immunodeficiency
N.Engl.J.Med. 289, 5, 1973
20. Ammann, A.J., Sutliff, W., Millinchick, E.:
Antibody-mediated immunodeficiency in short-limbed
dwarfism
J. Pediatr. 84, 200-203, 1974
21. Ammann, A.J., Wara, D.W., Allen, T.:
Immunotherapy and immunopathologic studies in a patient
with nucleoside phosphorylase deficiency
Clin.Immunol.Immunopathol.10, 262-269, 1978
- 21a. Ammann, A.J.:
Immunological aberrations in purine nucleoside phosphorylase
deficiency
In: Enzyme defects and immune dysfunction, Ciba Foundation
symposium 68
Excerpta Medica, Amsterdam, 55-69, 1979
22. Ammann, A.J., Hong, R.:
Disorders of the IgA system
In: Immunologic disorders in Infants and Children
Hrsg.: E.R. Stiehm, V.A. Fulginiti, W.B. Saunders Comp.
Philadelphia, London, Toronto, 2.Auflage, 260-273, 1980
23. Ammann, A.J., Morton, J.C., Martin, D.W., Wara, D.W.:
Dipyridamole and intravenous deoxycytidine therapy in a
patient with adenosine deaminase deficiency
In: Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects 19
Hrsg.: Wedgewood, R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W.,
Allan, R.Liss Inc., New York, 117-120, 1983

24. Anderson, R., Oosthuizen, R., Theron, A., van Rensburg, A.J.:
The in vitro evaluation of certain neutrophil and lymphocyte functions
following the ingestion of 150 mg oral dose of levamisole:
Assessment of the extent and duration of stimulation of neutrophil
chemotaxis, protein iodination and lymphocyte transformation
Clin.Exp.Immunol.35, 478-483, 1979
25. André, C., André, F., Fargier, M.C.:
Distribution of IgA1 and IgA2 plasma cells in various
normal human tissues and in the jejunum of plasma
IgA-deficient patients.
Clin.Exp.Immunol.33, 327-331, 1978
- 25a. Anonymous
diagnostica dialog 31, 1-3, 1984
- 25b. Anonymous
Chorion Biopsie kontra Amniozentese,
Selecta 29, 2490-2492, 1984
26. Anshan Dep. Obstet. Gynaecol:
Fetal sex prediction by sex chromatin of chorionic villi
cells during pregnancy
Chinese Med.J.1, 117-126, 1975
27. Arnaout, M.A., Pitt, J., Cohen, H.J., Melamed, J.,
Rosen, F.S., Colton, H.R.:
Deficiency of a granulocyte membrane glycoprotein (gp150)
in a boy with recurrent bacterial infections
N.Engl.J.Med. 306, 693-699, 1982
28. Asherson, G.L., Johnson, S., Platt-Mills, T.A.E.,
Webster, A.D.B.:
Pathogenesis of hypogammaglobulinemia with thymoma and
late-onset hypogammaglobulinemia
J.Clin.Pathol. 32, 5, 1979

29. Asherson, G.L., Webster, A.D.B.:
Diagnosis and treatment of Immunodeficiency Diseases
Blackwell Scientific Publ.Oxford, London, Edinburgh,
Melbourne, 1980
30. Astaldi, A., Astaldi, G.C.B., Wijermans, P., Groenerwoud,
M., Schellekens, P.Th.A., Eijsvogel, V.P.:
Thymosin-induced human serum factor increasing cyclic AMP.
J.Immunol.119, 1106, 1977
31. Atkin, J.F., Hsia, Y.E., Sommer, A.:
Familial Di George syndrome in 7 children
Am.J.Human Genet.80A, 1982
32. Atwater, J.S., Tomasi, T.B.Jr.:
Suppressor cells and IgA deficiency
Clin.Immunol.Immunopathol.9, 379-384, 1978
33. Auerbach, A.D., Wolman, S.R.:
Susceptibility of Fanconi's anaemia fibroblasts to chromosome
damage by carcinogens
Nature 161, 491, 1976
34. Auerbach, A.D., Wolman, S.R.:
Carcinogen-induced chromosome breakage in Fanconi's
anaemia heterocygous cells
Nature 271, 69-71, 1978
35. Auerbach, A.D., Warburton, D., Bloom, A.D., Chaganti, R.S.:
Preliminary communication: Prenatal detection of the Fanconi-
anemia gene by cytogenetic methods.
Am.J.Human Genet.31, 77-81, 1979

36. Auerbach, A.D., Wolman, S.R.:
Carcinogen induced chromosome breakage in chromosome
instability syndromes
Cancer.Genet.Cytogenet.1, 21, 1979
- 36a.Auerbach, A.D., Adler, B., Chaganti, R.S.K.:
Prenatal and postnatal diagnosis and carrier defection of
Fanconi anemia by a cytogenetic method.
Pediatrics 67, 128, 1981
37. Auerbach, A.D., Adler, B., O'Reilly,R.J., Kirkpatrick,D.,
Chaganti, R.S.K.:
Effect of procarbazine and cyclophosphamide on chromosome
breakage in Fanconi anemia cells: Relevance to bone marrow
transplantation
Cancer Genet. Cytogenet. 9: 25-36, 1983
- 37a.Auerbach, R.:
Morphogenetic interactions in the development of the
mouse thymus gland
Dev.Biol.2, 271-284, 1960
38. August, C.S., Levey, R.H., Berkel, A.I., Rosen, F.S.,
Kay, H.E.M.:
Establishment of immunological competence in a child with
congenital thymic aplasia by a graft of fetal thymus
Lancet, 1, 1080-1083, 1970
- 38a.August, C.S., Hathaway, W.E., Githens, J.H., Pearlman, D.,
McIntosh, K., Favara, B.:
Improved platelet function following bone marrow transplantation
in an infant with the Wiskott-Aldrich-syndrome
J.Pediatr. 82, 58, 1973

39. Azimi, P.H., Bodenbender, J.G., Hintz, R.L., Kontras, S.B.:
Chronic granulomatous disease in three female siblings
JAMA 206, 2865, 1968
40. Bach, F.H., Albertini, R.J., Joo, P., Anderson, J.L., Bortin, M.M.:
Bone-marrow transplantation in a patient with the
Wiskott-Aldrich syndrome
Lancet 2, 1364-1366, 1968
41. Bach, J.F., Carnaud, C.:
Thymic factors
In: Progress in Allergy
Hrsg.: Kallos Waksman, De Week
Karger, Basel, 342, 1976
42. Bach, J.F.:
The thymus in immunodeficiency diseases:
New therapeutic approaches
In: Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects 19
Hrsg.: Wedgewood, R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W.,
Allan R.Liss Inc., New York, 245-253, 1983
43. Bachmann, R.:
Studies of the serum α -A-globulin level
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 17, 316-320, 1965

44. Back, E., Stier, R., Bohn, N., Adlung, A., Hameister, H.:
Partial monosomy 22pter → q11 in a newborn with the clinical
features of trisomy 13 syndrome
Ann.Genet.23, 244, 1980
45. Baehner, R.L., Nathan, D.G.:
Quantitative nitroblue tetrazolium test in chronic granulomatous
disease
J.Pediatr. 75, 236, 1968
46. Baehner, R.L., Johnston, R.B.Jr., Nathan, D.G.:
Comparative study of the metabolic and bactericidal characteristics
of severe glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient PMN and PMN from
children with chronic granulomatous disease
J.Reticuloendothelial Society 12, 150-159, 1972
- 46a. Baell, G.N., Ashman, R.E., Miller, M.E., Easwaran, C.,
Raghunathan, R., Lovie, J., Yoshkawa, T.:
Hypogammaglobulinemia in mother and son
J.Allergy Clin.Immunol. 65, 471, 1980
47. Bagdate, J.D.:
Phagocytic and microbicidal function in diabetes mellitus
Acta.Endocrinol.,205, 27-34, 1976
48. Bakkenist, A.R.J., Wever, R., Vulsma, T., Platt, H.,
van Gelder, B.F.:
Isolation procedure and some properties of myeloperoxidase from
human leucocytes.
Biochem.Biophys. Acta 524, 45-54, 1978

49. Baldini, M.G.:
Nature of the platelet defect in the Wiskott-Aldrich syndrome
Ann.NY Acad. Sci, 201, 437, 1972
50. Bale, J.F., Welson, J.F., Hill, H.R.:
Fatal histiocytic lymphoma of the brain associated with
hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections
Cancer 39, 2386-2390, 1977
51. Ballow, M., Shira, J.E., Harden, L., Yang, S.V.,
Day, N.K.:
Complete absence of the third component of complement in man.
J.Clin.Invest. 56, 703, 1975
52. Ballow, M., Mc Lean, R.H., Einarson, M., Martin, S.,
Yunis, E.J., Dupont, B., O'Neill, G.J.:
Hereditary C4 deficiency: Genetic studies and linkage to HLA
Transplant. Proc. 11, 1710-1712, 1979
53. Bannatyne, R.M., Skowron, P.N., Weber, J.L.:
Job's syndrome- a variant of chronic granulomatous disease.
J. Pediatr. 75, 236, 1969
54. Barandun, S., Morell, A., Skvaril, F., Oberdorfer, A.:
Deficiency of K or λ type immunoglobulins
Blood 47, 79-89, 1976
55. Bardelas, J.A., Winkelstein, J.A., Seto, D.S.Y., Tsal, T.,
Rogol, A.D.:
Fatal ECHO 24 infection in a patient with hypogammaglobulinemia:
Relationship to dermatomyositis like syndrome.
J. Pediatr. 90, 396, 1977
56. Barkin, R.M., Weston, W.L., Humbert, J.R., Maire, F.:
Phagocytic function in Down's Syndrome - I.Chemotaxis
J.ment.Defic.Res. 24, 243-249, 1980

57. Barnes, N.D., Hull, D., Balgobin, L., Gompertz, D.:
Biotin-responsive propionic-acidaemia
Lancet 2, 244, 1979
58. Baroni, C.D., Doria, G.:
An experimental model of hormone dependent immuno-
deficiency disease.
Boll 1 St. Sieroter Milan 53, 259-263, 1974
59. Barroeta, O., Nungaray, L., López-Osuna, M., Armendarés,
S., Salamanca, F., Kretschmer, R.R.:
Defective monocyte chemotaxis in children with Down' s
Syndrome
Pediatr. Res. 17, 292-295, 1983
60. Bartram, C.R., Koske-Westphal, R., Passarge, E.:
Chromatid exchanges in ataxia telargiectasia, Bloom Syndrome,
Werner Syndrome, and Xeroderma pigmentosum
Ann. Hum. Genet. 40, 79-86, 1976
61. Bartram, C.R., Rüdiger, H.W., Passarge, E.:
Frequency of sister chromatid exchanges in Bloom syndrome.
Fibroblasts reduced by co-cultivation with normal cells
Hum. Genet. 46, 331-334, 1979
62. Bartram, C.R., Rüdiger, H.W., Schmidt-Preuss, U.,
Passarge, E.:
Functional deficiency of fibroblasts heterocygous for Bloom
syndrome as specific manifestation of the primary defect.
Am. J. Hum. Genet. 33, 928-934, 1981
63. Baumgartner, R., Sourmala, R., Wick, H., Geisert, J.,
Lehnert, W.:
Infantile multiple carboxylase deficiency: Evidence for normal
intestinal absorption but renal loss of biotin
Helv. paediat. Acta 37, 499-502, 1982

64. Baumgartner, R., Sourmala, T., Wick, H., Bonjour, J.P.:
Biotin-responsive multiple carboxylase deficiency (MCD):
Deficient biotinidase activity associated with renal loss of
biotin.
J.Inher.Metab. Dis. 7, 123-125, 1984
66. Beals, R.K.:
Cartilage-hair hypoplasia: a case report
J.Bone Joint Surg.(Amer) 50, 1245-1249, 1968
67. Beard, M.E.J.:
Fanconi anaemia in congenital disorders of erythropoiesis
Ciba Foundation Symposium, Amsterdam, Elsevier Medica,
North Holland, 103-114, 1976
68. Becroft, D.M.O., Phillips, U.:
Hereditary orotic aciduria and megaloblastic anaemia:
a second case with response to uridine
Br.Med.J. 1, 547-552, 1965
69. Becroft, D.M.O., Phillips, L.I., Simmonds, A.:
Hereditary orotic aciduria: long-term therapy with uridine
and a trial of uracil.
J.Pediatr. 75, 885-891, 1969
70. Becroft, D.M.O., Phillips, L.I., Webster, D.R., Wilson,
J.D.:
Absence of immune deficiency in Hereditary orotic aciduria
N.Engl.J.Med. 310, 1333, 1984

71. Begley, J.A., Hall, C.A.:
Measurement of vitamin B12-binding proteins of plasma, 1.
Technique
Blood 45, 281-286, 1975
72. Begley, J.A., Hall, C.A., Scott, C.R.:
Absence of Transcobalamin II from cord blood
Blood 63, 490-491, 1984
73. Belohradsky, B.H., Griscelli, C., Fudenberg, H.A., Marget, W.:
Das Wiskott-Aldrich Syndrom
In: Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde, 41,
85-184, 1978
- 73a. Belohradsky, B.H.:
Thymusaplasie und -hypoplasie mit Hypoparathyreoidismus, Herz-
und Gefäßmißbildungen (Di-George-Syndrom)
In: Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde 54,
35-105, 1985
- 73b. Belohradsky, B.H.:
Klinisch anwendbare Immunglobuline
In: Fortschritte der antimikrobiellen antineoplastischen Chemo-
therapie, Band 4.1., Futuramed Verlag, München 1985
74. Benda, C.E., Strassmann, G.S.:
The thymus in mongolism
J.Ment.Defic.Res.9, 109, 1965
75. Benz, E.J.Jr.:
Clinical managment of gene expression
N.Engl.J.Med. 307, 1515-1516, 1982

76. Berger, M., Kirkpatrick, C.H., Goldsmith, P.K., Gallin, J.I.:
IgE antibodies to *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* in
patients with the syndrome of hyperimmunoglobulin E and recurrent
infections
J.Immunol. 125, 2437, 1980
77. Berger, R., Bernheim, A., Leconiat, M., Vecchione, D.,
Devergie, A., Gluckman, E.:
Bonemarrow graft of a Fanconi's anemia patient: Cytogenetic
study
Cancer Genet. Cytogenet. 2, 127-130, 1980
78. Berger, R., Bernheim, A., Le Coniat, M., Vecchione,
D., Schaison, G.:
Sisterchromatid exchanges induced by nitrogen mustard in
Fanconi's anemia
Application to the detection of heterocygotes and inter-
pretation of the results
Cancer Genet. Cytogenet. 2, 259-267, 1980
79. Berkel, A.J., Loos, M., Sanal, Ö., Mauff, G., Güngen, Y.,
Örs, Ü., Ersoy, F., Yegin, O.:
Clinical and immunological studies in a case of selective
complete C1q deficiency
Clin.exp.Immunol. 38, 52-63, 1979
80. Bernatowska E., Michalkiewicz, J., Prylma, J., Madalinski, K.:
Abnormalities of immunoregulatory mechanisms in children
suffering from CVID with the predominant B cell defect.
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg.: Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers
BV, Amsterdam, New York, 255-156, 1984a

81. Bernatowska, E., Ryzko, J., Michalkiewicz, J.:
Common variable immunodeficiency in children with characteristic phenotype
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg.: Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers
BV, Amsterdam, New York, 215-216, 1984b
82. Berliner, N., Rosenberg, L.E.:
Uptake and metabolism of free cyanocobalamin by cultured human fibroblasts from controls and a patient with trans-cobalamin II deficiency.
Metabolism 30, 230-236, 1981
83. Bernier, G.M., Gunderman, J.R., Ruymann, F.B.:
Kappa-chain deficiency
Blood, 40, 795-805, 1972
84. Biggar, W.D., Giblett, E.R., Ozere, R.I., Grover, B.D.:
A new form of nucleoside phosphorylase deficiency in two brothers with defective T-cell function
J. Pediatr. 92, 354-357, 1978
85. Biggar, W.D., Fox, I.H., Giblett, E.R.:
Nucleoside phosphorylase deficiency in two brothers with defective T-cell-function.
In: Inborn errors of specific immunity
Hrsg.: Pollara, B., Pickering, E.J., Meuwissen, H.J., Porter, I.H., Academic Press, New York, 1979, 23-29
86. Blissenden, I.G., Haeney, M.R., Tarlow, M.J., Thompson, R.A.:
Delayed separation of the umbilical cord, severe widespread infections and immunodeficiency
Arch.Dis. Child, 56, 397-399, 1981
87. Bjernum, O.J., Jersild, C.:
Classic-specific anti-Ig A antibodies associated with severe anaphylactic transfusion in a patient with pernicious anemia
Vox Sang 21, 411-424, 1971

88. Björkstén, B., Lundmark, K.M.:
Abnormal nitroblue tetrazolium test in relatives of a female
with chronic granulomatous disease
Scand. J. Infect. Dis. 4, 167-169, 1972
89. Björkstén, B., Bäck, O., Hägglöf, B., Tärnvik, A.:
Immune function in Down's syndrome
In: Inborn errors of Immunity and Phagocytosis
Hrsg.: Guttler F., Seakins, J.W.T., Harkness, R.A.,
University Park Press, Baltimore, 189-198, 1979
90. Blaese, R.M., Strober, W., Brown, R.S., Waldmann, T.A.:
The Wiskott-Aldrich-Syndrome: a disorder with a possible
defect in antigen processing or recognition
Lancet 1, 1056-1061, 1968
91. Blaese, R.M., Strober, W., Levy, A.L., Waldmann, T.A.:
Hypercatabolism of IgG, IgA, IgM and albumin in the
Wiskott-Aldrich syndrome: a unique disorder of serum protein
metabolism.
J.Clin. Invest. 50, 2331-2338, 1971
92. Blecher, T.E., Soothill, J.F., Voyce, M.A., Walker, W.H.C.:
Antibody deficiency syndrome: a case with normal immunoglobulin
levels
Clin.Exp.Immunol.3, 47-56, 1968
93. Bloom, D.:
Congenital telangiectatic erythema resembling lupus erythematosus
in dwarfs: Probably a syndrome entity
Am.J.Dis.Child.88, 754-758, 1964
94. Bloom, D.:
The syndrome of congenital telangiectatic erythema and stunted
growth
J.Pediatr. 68, 103-113, 1966

95. Bloom, G.E., Warner, S., Gerald, P.S.:
Chromosome abnormalities in constitutional aplastic
anemia
N.Engl.J.Med. 274, 8, 1966
96. Blum, R., Geller, G., Fish, L.A.:
Recurrent severe staphylococcal infections, eczematoid rash,
extreme elevations of IgE, eosinophilia, and divergent
chemotactic responses in two generations
J.Pediatr. 90, 607-609, 1977
97. Blume, R.S., Bennett, J.M., Yankee R.A., Wolff, S.M.:
Defective granulocyte regulation in the Chédiak-Higashi syndrome
N.Engl. J.Med. 279, 1009-1015, 1968
98. Blume, R.S., Wolff, S.M.:
The Chédiak-Higashi syndrome: Studies in four patients
and a review of the literature.
Medicine (Baltimore) 51, 247-280, 1972
99. Bockman, D.E., Kirby, M.L.:
Dependence of thymus development on derivatives of the neural
crest.
Science 223, 498-500, 1984
100. Bodensteiner, J.B., Morris, H.H., Howell, J.T., Schochet, S.S.:
Chronic ECHO type 5 virus meningoencephalitis in X-linked
hypogammaglobulinemia: treatment with immune plasma
Neurology 29, 815-819, 1979
101. Borregaard, N., Bang, J., Berthelsen, J.G., Johansen, K.S.,
Koch, C., Philip, J., Rasmussen, K., Schwartz, M.,
Therkelsen, A.J., Valerius, N.H.:
Prenatal diagnosis of chronic granulomatous disease.
Lancet 1, 114, 1982

102. Borzy, M.S., Hong, R., Horowitz, S.D., Gilbert, E.,
Kaufman, D., De Mendonia, W., Oxelius, V.A., Dictor,
M., Pachman, L.:
Fatal lymphoma after transplantation of cultured thymus in
children with combined immunodeficiency disease.
N.Engl.J.Med. 301, 565-568, 1979
103. Bos, A.J., Weening, R.S., Hamers, M.N., Wever, R.,
Behrendt, H., Roos, D.:
Characterization of hereditary partial myeloperoxidase
deficiency
J.Lab.Clin.Med. 99, 589-600, 1982
104. Botchan, M., Topp, W., Sambrook, J.:
The arrangement of simian virus 40 sequences on the
DNA of transformed cells
Cell 9, 269-287, 1976
105. Bourgeois, C.A., Hill, F.G.H.:
Fanconi anemia leading to acute myelomonocytic leukemia
Cytogenetic studies, Cancer 39, 1163-1167, 1977
106. Bowen, T.J., Ochs, H.D., Altman, L.C., Price, T.H.,
Van Epps, D.E., Brautigan, D.L., Rosin, R.E., Perkins
W.D., Babior, B.M., Klebanoff, S.J., Wedgwood, R.J.:
Severe recurrent bacterial infections associated with defective
adherence and chemotaxis in two patients with neutrophil
deficiency in a cell-associated glycoprotein
J.Pediatr. 101, 932-940, 1982
107. Boxer, L.A., Hedley-Whyte, E.T., Stossel, T.P.:
Neutrophil actin dysfunction and abnormal neutrophil behaviour
N.Engl.J.Med. 291, 1093-1099, 1974

108. Boxer, L.A., Watanabe, A.M., Rister, M., Besch, H.R., Allen, J., Baehner, R.L.:
Correction of leukocyte function in Chediak-Higashi syndrome by ascorbate
N.Engl.J.Med. 295, 1041-1045, 1976
- 108a. Boyum, A.
Separation of leukocytes from blood and bone marrow
Scand.J.Clin.Invest. (Suppl.97), 21:31, 1966
109. Braconter, J.H., Sjöholm, A.G., Söderström, C.:
Fulminant meningococcal infections in a family with inherited deficiency of properdin
Scand.J.Infect. Dis. 15, 339-345, 1983
110. Brahmi, Z., Lazarus, K.H., Hodes, M.E., Baehner, R.L.:
Immunologic studies of three family members with the Immunodeficiency with hyper IgM-syndrome
J.Clin. Immunol. 3, 127-134, 1983
111. Brambati, B., Simoni G.:
Diagnosis of fetal trisomy 21 in first trimester
Lancet 1, 586, 1983
112. Brandrup, F., Koch, C., Petri, M., Schiødt, M., Johansen K.S.:
Discoid lupus erythematoses like lesions and stomatitis in female carriers of X-linked chronic granulomatous disease
Brit. J.Derm. 104, 495-505, 1981
113. Brandslund, J., Teisner, B., Strate, M., Grønnet, N., Svehag, S.E., Isager, H., Wang, P.:
The normal occurrence of two molecular forms of the eighth complement component (C8) and their concentrations in a family with C8-deficiency.
Eur.J.Clin.Invest. 13, 179-182, 1983

114. Braun-Falco, O., Marghescu, S.:
Bloom-Syndrom: Eine Krankheit mit relativ hoher Leukämie-Morbidität
MMW 2, 65-69, 1969
115. Breton, A., Walbaum, R., Boniface, L., Goudemand, M., Dupont, A.:
Lymphocytophtisie avec dysgammaglobulinémie chez un nourrisson.
Arch.Franc.Péd. 20, 131, 1963
116. Bridges, B.A., Harnden, D.G.:
Untangling ataxia-telangiectasia
Nature 289, 222-223, 1981
117. Brooks, G.F., Israel, K.S., Petersen, B.H.:
Bactericidal and opsonic activity against *Neisseria gonorrhoeae* in sera from patients with disseminated gonococcal infection
J.Infect.Dis.134, 450-462, 1976
118. Brown, K.W., Harnden, D.G.:
Erythrocyte superoxide dismutase in ataxia telangiectasia and Fanconi's anaemia
Lancet 2, 1260-1261, 1978
119. Bruce, R.M., Blaese, R.M.:
Monoclonal gammopathy in the Wiskott-Aldrich syndrome
J.Pediatr. 85, 204-207, 1974
120. Bruton, O.C., Apt, L., Gitlin, D., Janeway, Ch.A.:
Absence of serum gamma globulin
Am.J.Dis.Child 84, 632, 1952

121. Bruton, O.C.:
Agammaglobulinemia
Pediatrics 9, 722, 1952
122. Brzilca, S.M., Pineda, A.A., Taswell, H.F.:
Chronic granulomatous disease and the McLeod phenotype:
Successful treatment of infection with granulocyte trans-
fusions resulting in subsequent hemolytic transfusion reaction
Mayo Clin. Proc. 52, 153-156, 1977
123. Buchanan, M.R., Crowley, C.A., Rosin R.E., Gimbrone
M.A., Babior B.M.:
Studies on the Interaction between GP-180-deficient neutrophils
and vascular endothelium
Blood 60, 160-165, 1982
124. Buckley R.H., Dees, S.C., O'Fallon, W.M.:
Serum immunoglobulins: I. Levels in normal children and in
uncomplicated childhood allergy
Pediatrics 41, 600, 1968
125. Buckley, R.H., Fiscus, S.A.:
Serum Ig D and IgE concentrations in immunodeficiency
diseases
J.Clin.Invest. 50, 2645, 1971
126. Buckley R.H., Wray, B.B., Belmaker, E.Z.:
Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility
to infections
Pediatrics 49, 59-70, 1972
127. Buckley, R.H.:
Clinical and immunologic features of selective IgA deficiency
In: Immunodeficiency in man and animals, Birth Defects 11,
Hrsg.: Bergsma, D., Sinauer. Assoc. Inc. Publ., Sunderland,
Mass. 134-141, 1975

128. Buckley, R.H., Fiscus, S.A.:
Serum IgD and IgE concentrations in immunodeficiency diseases
J.Clin.Invest. 55, 157-165, 1975
129. Buckley, R.H., Whisnat, J.K., Schiff, R.I., Gilbertsen, R.B., Huang, A.T., Platt, M.S.:
Correction of severe combined immunodeficiency by fetal liver cells
N.Engl.J.Med. 294, 1076-1081, 1976a
130. Buckley, R.H., Gilbertsen, R.B., Schiff, R.I., Ferrelera, E., Sanal, S.O., Waldmann, T.A.:
Heterogeneity of lymphocyte subpopulations in severe combined immunodeficiency: Evidence against a stem cell defect
J.Clin.Invest 58, 130, 1976b
131. Buckley, R.H., Becker, W.G.:
Abnormalities in the regulation of human IgE synthesis.
Immunol.Rev.41, 288-314, 1978
132. Buckley, R.H.: Disorders of the IgE system
In: Immunologic Disorders in Infants and Children
Hrsg.: ER.Stiehm, V.A.Fulginiti, W.B. Saunders Comp.
Philadelphia, London, Toronto, 2.Auflage, 274-285, 1980a
133. Buckley, R.H.:
Immunologic studies in 21 patients with the hyper IgE syndrome
In: Primary Immunodeficiencies. Inserm Symposium No.16
Hrsg. Seligman, M., Hitzig, W.H., Elsevier/North Holland
Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 495-496,
1980b

134. Buckley, R.H., Fiser, P.M., Becker, W.G.:
In vitro studies of IgE synthesis by human blood monuclear
cells
Fed.Proc. 40, 2167-2170, 1981
135. Buckley, R.H., Sampson, H.A.:
The hyperimmunoglobulinemia E syndrome
Clinical immunology up to date
In: Reviews for physicians
Hrsg.: Franklin E.C. Churchill Livingstone, Edinburgh,
147-167, 1981
136. Buckley, R.H., Sampson, H.A., Fisher, P.M., Becker,
W.G., Shirley, L.R.:
Abnormalities in the regulation of human IgE synthesis
Ann.All. 49, 67-72, 1982
137. Buckley, R.H., Gard, S., Haynes, B.F., Sindel, L.J.,
Davis, K., Sampson, H.A., Ruff, M.E., Koren, H.S.:
Severe combined Immunodeficiency (SCID) with natural
killer (NK) cell predominance
In: Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects 19
Hrsg.: Wedgewood, R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W.,
Allan, R. Liss Inc., New York, 101-104, 1983
138. Bujak, J.S., Kwong-Chung, K.J., Chusid, M.J.:
Osteomyelitis and pneumonia in a boy with chronic granulo-
matous disease of childhood caused by a mutant strain of
Aspergillus nidulans
Am.J.Clin.Pathol. 61, 361, 1974

139. Burgio, G.R., Ugazio, A.G., Nespoli, L., Marcloni, A.F., Bottelli, A.M., Pasquali, F.:
Derangements of immunoglobulin levels, phytohemagglutinin responsiveness, and T- and B-cell markers in Down syndrome at different ages
Eur. J.Immunol. 5, 600, 1975
140. Burgio, G.R., Ugazio, A.G.:
Das Down-Syndrom als Immunmangel-Modell. Ergebnisse und Hypothesen
Helv.Paediat.Acta 33, 5, 1978
141. Burgio, G.R., Lanzavecchia, A., Maccario, R., Vitiello, A., Plebani, A., Ugazio, A.G.:
Immunodeficiency in Down 's syndrome: T-lymphocyte subset imbalance in trisomic children
Clin.Exp.Immunol. 33, 298-301, 1978
142. Burgio, G.R., Duse, M., Monfano, V., Ascione, A., Nespoli, L.:
Selective IgA deficiency: Clinical and immunological evaluation of 50 pediatric patients
Eur.J.Pediatr. 133, 101-106, 1980
143. Burgio, G.R., Ugazio, A., Nespoli, L., Maccario, R.:
Down syndrome: A model of immunodeficiency
In: Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects 19
Hrsg.: Wedgewood, R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W., Allan, R. Liss.Inc., New York, 325-327, 1983
144. Burman, J.F., Mollin, D.L., Sourial, N.A., Sladden, R.A.:
Inherited lack of transcobalamin II in serum and megaloblastic anaemia: a further patient
Br.J. Haematol. 43, 27-38, 1979

145. Burri, B.J., Sweetman, L., Nyhan, W.L.:
Evidence for the enzyme defect on early infantile biotin-
responsive multiple carboxylase deficiency
J.Clin.Invest 68, 1491-1495, 1981
146. Bushkell, L.L., Kersey, J.H., Cervenka, J.:
Chromosomal breaks in T and B lymphocytes in Fanconi's
anemia
Clin.Genet. 11, 583, 1976
147. Businco, L., Menghi, A.M., Rossi, P., D'Amelio, R.,
Galli, E.:
Zinc-dependent chemotactic defect in an infant with acrodermatitis
Arch.Dis.Child. 55, 966-968, 1980
148. Businco, L., Laurenti, F., Rossi, P., Galli, E., Aiuti, F.:
A child with atopic features, raised serum IgE and recurrent
infection treated with levamisole.
Arch.Dis.Child. 56, 60, 1981
149. Businco, L., Pandolfi, F., Galli, E., Russo, G., Betti, P.,
Boscarelli, S., Fiore, L., Dianzani, F., Fiorilli, M.:
Heterogeneity of immunological abnormalities in ataxia
telangiectasia (AT)
In: *Progress in Immunodeficiency Research and Therapy*
Hrsg.: Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers
BV, Amsterdam, New York, 165-166, 1984
150. Caldwell, R., Chase, C., Swift, M.:
Cancer in Fanconi anemia families
Am.J.Hum.Genet. 31, 132A, 1979

151. Calker von, D., Müller, M., Hamprecht, B.:
Adenosine inhibits the accumulation of cyclic AMP in
cultured brain cells
Nature 276, 839-841, 1978
152. Campbell, S., Pearce, J.M.:
Ultrasound visualisation of congenital malformations
Br.Med.Bull.39, 322-331, 1983
153. Canadian Medical Research Council
Diagnosis of genetic disease by amniocentesis during the
second trimester of pregnancy. A Canadian study
Report No 5, Supply Services Canada, 1977
154. Canales, L., Middlemas, R.O., Louro, J.M., South, M.A.:
Immunological observations in chronic mucocutaneous candidiasis
Lancet 2: 567-571, 1969
155. Candy, D.C.A., Hayward, A.R., Hughes, D.T., Layward, L.,
Soothill, J.F.:
Four families with immunodeficiency and chromosome abnormalities
Arch.Dis.Child. 54, 518-523, 1979
156. Carapella de Luca, E., Aiuti, F., Lucarelli, P., Bruni, L.,
Baroni, C.D., Imperato, C., Roos, D., Astaldi, A.:
A patient with nucleoside phosphorylase deficiency, selective
T-cell deficiency and autoimmune hemolytic anemia
J.Pediatr. 93, 1000-1003, 1978
157. Camel, R.:
Megaloblastic anemia: Vitamin B12 and folate
In: Current Hematology
Hrsg.: Fairbanks, V., John Wiley & Sons, New York, Vol.2,
243-280, 1983

158. Carmel, R., Ravindranath, V.:
Congenital transcobalamin II deficiency presenting atypically with a low serum cobalamin level. Studies demonstrating the coexistence of circulating transcobalamin I (R-binder) complex. *Blood*, 63, 598-605, 1984
159. Carson, D.A., Goldblum, R., Seegmiller, J.E.:
Quantitative immuno-assay for adenosine deaminase in combined immunodeficiency disease
J.Immunol., 118, 270-273, 1977a
160. Carson, D.A., Kaye, J., Seegmiller, J.E.:
Lymphospecific toxicity in adenosine deaminase deficiency and purine nucleoside phosphorylase deficiency: possible role of nucleoside kinase (s)
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74, 5677-5681, 1977b
161. Carson, D.A., Kay, J., Seegmiller, J.E.:
Differential sensitivity of human leukemic T-cell lines and B-cell lines to growth inhibition by deoxyadenosine
J.Immunol., 121, 1726-1731, 1978
162. Carson, D.A., Kaye, J., Matsumoto, S., Seegmiller, J.E., Thompson, L.:
Biochemical basis for the enhanced toxicity of deoxyribo-nucleosides towards malignant human T cell lines
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76, 2430-2433, 1979
163. Carson, D.A.
Deoxypurine metabolism in human lymphocyte subpopulations: Possible biochemical basis for T cell dysfunction in ADA and PNP deficiencies
In: *Primary Immunodeficiencies. Inserm Symposium No.16*
Hrsg.: Seligman M., Hitzig, W.H., Elsevier/North Holland, Biochemical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 261-269
1980

162. Carson, D.A., Wasson, D.B., Lakow, E., Kamatani, N.,
Possible metabolic basis for the different immunodeficient
states associated with genetic deficiencies of adenosine dea-
minase and purine nucleoside phosphorylase.
Proc.Natl.Acad.Sci. USA 79, 3848-3852, 1982
163. Cartwright, R.A., Mc Kinney, P.A., Hopton, R.A., Birch,
J.M., Hartley, A.L., Mann, J.R., Waterhouse, J.A.H.,
Johnston, H.E., Draper, G.J., Stiller C.:
Ultrasound examination in pregnancy and childhood cancer
Lancet 2, 999-1000, 1984
164. Cassidy, J.T., Burt, A., Petty, R., Sullivan, D.:
Selective IgA deficiency in connective tissue diseases
N. Engl.J.Med. 280, 275, 1969
165. Cassidy, J.T., Nordky, G.L.:
Human serum immunoglobulin concentrations, Prevalence of
immunoglobulin deficiencies.
J.Allergy Clin.Immunol. 55, 35-48, 1975
166. Cates, K.L.:
Defects in neutrophil chemotaxis
In: Clinics in Immunology and Allergy
Hrsg.: A.B.D. Webster, Saunders-Verlag, London, Philadelphia,
Toronto, 609-614, 1981
167. Cech, P., Stadler, H., Boreux, G., Papathanassion, A.,
Widmann, J.J., Roth, P., Rohner A., Miescher, P.A.:
Déficiency héréditaire en myeloperoxydase, étude clinique
biologique et génétique
Schweiz.Med.Wochenschr. 107, 1458, 1977

168. Cech, P., Papathanassiou, A., Boreux, G., Roth, P.,
Miescher, P.A.:
Hereditary myeloperoxidase deficiency.
Blood 53, 403-411, 1979
169. Cederbaum, S.D., Niwayama, G., Stiehm, E.R., Neerhout,
R.C., Ammann, A.J., Berman, W.:
Combined immunodeficiency presenting as the Letterer-Siwe
syndrome
J.Pediatr. 85, 466-471, 1974
170. Cederbaum, S.D., Kaltila, J., Rimoin, D.L., Stiehm, E.R.:
The chondro-osseous dysplasia of adenosine deaminase deficiency
with severe combined immunodeficiency
J.Pediatr. 89, 737, 1976
171. Cederquist, L.L.:
Antenatal diagnosis of severe combined immunodeficiency from
fetal cord blood.
Lancet 1, 1075-1076, 1982
172. Centerwall, W.R., Thompson, W.P., Allen, I.E., Fober, C.D.:
Translocation 4p-Syndrome
Am. J. Dis. Child. 129, 366-370, 1975
173. Chaganti, R.S.K., Schonberg, S., German, J. :
A manyfold increase in sister chromatid exchanges in
Bloom's syndrome lymphocytes
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 71, 4508-4512, 1974
174. Chan, T.:
Deoxyguanosine toxicity on lymphoid cells as a cause for
immuno-suppression in purine nucleoside phosphorylase
deficiency
Cell 14, 523-530, 1978

175. Chandra, R.K., Cope, W.A., Soothill, J.F.:
Chronic granulomatous disease. Evidence for an autosomal
mode of inheritance
Lancet 2, 71-74, 1969
176. Chandra, R.K., Joglekar, S., Antonio, Z.:
Deficiency of humoral immunity and hypoparathyroidism
associated with the Hallerman-Streiff syndrome
J.Pediatr. 93, 892-893, 1978
177. Chandra, R.K., Matsumura, T.:
Ontogenetic development of the immune system and effects
of fetal growth retardation
J.Perinat.Med.7, 279-290, 1979
178. Chandra, R.K.:
Acrodermatitis enteropathica: Zinc levels and cell-mediated
immunity
Pediatrics 66, 789, 1980
179. Chen, S.H., Scott, C.R., Swedberg, K.R.:
Heterogeneity for adenosine deaminase deficiency: expression
of the enzyme in cultured skin fibroblasts and amniotic fluid cells.
Am. J. Hum. Genet. 27, 46-52, 1975
180. Chilgren, R.A., Quie, P.G., Mewissen, H.J., Hong, R.:
Chronic muco-cutaneous candidiasis deficiency of delayed hyper-
sensitivity and selective local antibody defect.
Lancet 2, 688-693, 1967
181. Chilgren, R.A., Oh, M.K., Hong, R., Qute, P.G.:
Inhibition of polymorph-nuclear leucocyte killing of *Candida*
albicans.
Fed.Proc. 28, 498, 1969

182. Chiorazzi, N., Fox, D.A., Katz, D.H.:
Hapten-specific antibody responses in mice.VII. Conversions
of IgE" nonresponder "strains to IgE "responder": elimination
of suppressor T-cell activity.
J. Immunol. 118, 48-54, 1977
183. Christiaens, G.C.M.L., Stoutenbeek, Ph.:
Spontaneous abortion in proven intact pregnancies
Lancet 2, 571, 1984
184. Church, J.A., Frenkel, L.D., Wright, D.G., Bellanti, J.A.:
T-lymphocyte dysfunction, hyperimmunglobulinemia E, recurrent
bacterial infections and defective neutrophil chemotaxis in a
negro-child.
J.Pediatr. 88, 982-985, 1976
185. Chusid, M.J., Parillo, J.E., Fauci, A.S.
Chronic granulomatous disease: Diagnosis in a 27-year-old
man with *cobacterium fortuitum*.
JAMA 233, 1295, 1975
186. Chusid, M.J., Tomasulo, P.A.:
Survival of transfused normal granulocytes in a patient with
chronic granulomatous disease.
Pediatrics 61, 556, 1978
187. Ciccimarra, F., Rosen, F.S., Schneeberger, E. Merler, E.:
Failure of heavy chain glycosylation of IgG in some patients
with common variable agammaglobulinemia
J.Clin.Invest. 57, 1386-1390, 1976

188. Claman, H.N., Merrill, D.A., Peakman, D., Robinson, A.:
Isolated severe gamma A deficiency: Immunglobulin levels,
clinical disorders and chromosome studies
J.Lab.Clin.Med. 75, 307, 1970
189. Clark, R.A., Kimball, H.R.:
Defective granulocyte chemotaxis in the Chédiak-Higashi syndrome
J.Clin.Invest. 50, 2645-2652, 1971
190. Clark, R.A., Root, R.K., Kimball, H.R., Kirkpatrick, C.H.,
Defective neutrophil chemotaxis and cellular immunity in a
child with recurrent infections
Ann.Intern.Med. 78, 515-519, 1973
191. Clark, R.A., Klebanoff S.J.:
Neutrophil-mediated tumor cell cytotoxicity
Role of the peroxidase system
J.Exp. Med. 141, 1442-1447, 1975
192. Clawson, C.C., Good, R.A.:
Chédiak-Higashi-Syndrome
In: Birth Defects Compendium
Hrsg.: Bergsma D., Macmillan Press Ltd. London, 2.Auflage
183-184, 1979
193. Cleveland W.W., Fogel, B.J., Brown, W.T., Kay, H.E.M.:
Foetal thymic transplant in a case of Di George's syndrome
Lancet, 2, 1211-1214, 1968
194. Clough, J.D., Clough, M.L., Weinstein, A., Calabrese, L.H.,
Mansfield, L.R., Gulick, P., Gavan, T., Braun, W.E.:
Familial late complement component (C6, C7) deficiency with
chronic meningococemia.
Arch. Intern. Med. 140, 929-933, 1980

195. Cohen, A., Coyle, D., Martin, D.W.Jr., Ammann, A.J.:
Abnormal purine metabolism and purine overproduction in a
patient deficient in purine nucleoside phosphorylase
N.Engl.J.Med. 295, 1449-1454, 1976
196. Cohen, A., Gudas, L.J., Ammann, A.J., Staal, G.E.J.,
Martin, D.W.Jr.:
Deoxyguanosine triphosphate as a possible toxic metabolite
in the immunodeficiency associated with purine nucleoside
phosphorylase deficiency.
J.Clin.Invest. 61, 1405-1409, 1978
197. Cohen, A., Mansour, A., Dosch, H.M., Gelfand, E.W.:
Association of a lymphocyte purine enzyme deficiency
(5'-Nucleotidase) with combined immunodeficiency
Clin.Immunol.Immunopathol. 15, 245-250, 1980
198. Cohen, F., Cejka, J., Chang, C.H., Brough, A.J.,
Rowe, B.G., Gaines, P.J.:
Adenosine deaminase deficiency and immunodeficiency
In: *Inborn errors of specific immunity*
Hrsg.: Pollara, B., Pickering, E.J., Meuwissen, H.J.,
Porter, I.H., Academic Press, New York, 401-424, 1979
199. Collins, J.R., Ellis, D.S.:
Agammaglobulinemia, malabsorption and rheumatoid-like
arthritis
Am.J.Med. 39, 476, 1965
200. Conley, M.E., Beckwith, J.B., Mancer, J.F.K., Tenckhoff, L.:
The spectrum of the DiGeorge syndrome
J.Pediatr. 94, 883-890, 1979

201. Conley, M.E., Cooper, M.D.:
Immature IgA B-cells in IgA-deficient patients
N.Engl.J.Med. 305, 495-497, 1981
202. Conley, M.E., Nowell, P.G., Henle, G., Douglas, S.D.
XX-T-cells and XY-B-cells in two patients with Severe
Combined Immune Deficiency
Clin.Immunol.Immunopathol. 31, 87-95, 1984
203. Cooper, M.D., Chase, H.P., Lowman, J.T., Krivit, W.,
Good, R.A.:
Wiskott-Aldrich syndrome: immunologic deficiency disease
involving the afferent limb of immunity
Am.J.Med. 44, 499-513, 1968
204. Cooper, M.D., Lawton, A.R., Bockman, D.E.
Agammaglobulinaemia with B lymphocytes: specific defect
of plasma cell differentiation
Lancet 2, 791-795, 1971
205. Cooper, M.D., Faulk, W.P., Fudenberg, H.H., Good, R.A.,
Hitzig, W., Kunkel, H., Rosen, F.S., Seligmann, M.,
Soothill, J., Wedgwood, R.J.:
Classification of primary immunodeficiencies
N.Engl.J.Med. 288, 966, 1973
206. Cooper, M.R., De Chatelet, L.R., McCall, C.E., La Via,
M.F., Spurr, C.L., Baehner, R.L.,
Complete deficiency of leukocyte glucose-6-phosphat dehydrogenase
with defective bactericidal activity
J.Clin.Invest. 51, 769, 1972

207. Cowan, M.J., Wara, D.W., Packman, S., Ammann, A.J., Yoshino, M., Sweetman, L., Nyhan, W.:
Multiple biotin-dependent carboxylase deficiencies associated with defects in T-cell and B-cell immunity
Lancet 2, 115-118, 1979
208. Croce, C.M., Shander, M., Martinis, J., Cicurel, L., D'Ancona, G.G., Dolby T.W., Koprowski, H.:
Chromosomal location of the genes for human immunoglobulin heavy chains.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 76, 3416-3419, 1979
209. Crowley, C.A., Curnutte, J.T., Rosin, R.E., André-Schwartz, J., Gallin, J.I., Klempner, M., Snyderman, R., Southwick, F.S., Stossel, T.P., Babior, B.M.:
An inherited abnormality of neutrophil adhesion
N. Engl. J. Med. 302, 1163-1168, 1980
210. Cunningham-Rundles, C., Brandeis, W.E., Good, R.A., Day, N.K.:
Milk precipitins circulating immune complexes and IgA deficiency
Proc. Natl. Acad. Sci, USA 75, 3387-3389, 1978
211. Cunningham-Rundles, C., Pudifin, D., Armstrong, D.:
Selective IgA deficiency and neoplasia
Vox. Sang. 38, 61-67, 1980
212. Cunningham-Rundles, C., Oxelius, V.A., Good, R.A.:
IgG 2 and IgG 3 sub-class deficiencies in selective IgA deficiency in the United States
In: Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects 19
Hrsg.: Wedgewood, R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W., Allan, R. Liss. Inc., New York, 173-175, 1983

213. Cunningham-Rundles, S., Cunningham-Rundles, C.,
Siegall, F.P., Gupta, S., Smithwick, E.M., Kosliff, C.,
Good, R.A.:
Defective cellular immune response in vitro in common variable
immunodeficiency
J.Clin.Immunol. 1, 65, 1981
214. Cunningham-Rundles, S., Cunningham-Rundles, C., Siegall,
F.P., Gupta, S., Smithwick, E.M., Kosliff, C., Good, R.A.:
Impaired proliferative response to B lymphocyte activator
in common variable immunodeficiency
Scand. J. Immunol. 15, 279, 1982
215. Cupples, C.G., Tan Y.H.:
Effect of human interferon preparations on lymphoblastogenesis
in Down's syndrome
Nature (London) 267, 165-167, 1977
216. Curnutte, J.T., Whitten, D.M., Babior, B.M.:
Defective superoxide production by granulocytes from patients
with chronic granulomatous disease
N.Engl.J.Med. 290, 593-597, 1974
217. Däumling, S., Buriot, D., Huu Trung P., Griscelli, C.,
Lalama, M.C., Belohradsky, B.H.:
Das Buckley-Syndrom: Rezidivierende, schwere Staphylo-
kokkeninfektionen, Ekzem und Hyperimmunglobulinämie E
Infection 8, 248-254, 1980
218. Daiger, S.P., Labowe, M.L., Parsons, M., Wang, L.,
Cavalli-Sforza, L.L.:
Detection of genetic variation with radioactive ligands.III.
Genetic polymorphism of transcobalamin II in human plasma.
Am.J.Hum.Genet.30, 202-214, 1978

219. Dardenne, M., Charriere, J., Bach, J.F.:
Alterations in lymphocyte surface markers after in vitro
treatment by serum thymic factor
Cell.Immunol. 39, 47-54, 1978
220. Dausset, J., Marcadet, A., Cohen, D.:
DNA-HLA genotyping
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg.: Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers
BV, Amsterdam, New York, 3-9, 1984
221. Davis, A.E., III, Davis, J.S., IV, Rabson, A.R., Osofsky,
S.G., Colten, H.R., Rosen, F.S., Alper, C.A.:
Homozygous C3 deficiency: detection of C3 by radioimmuno-
assay. Clin. Immunol.Immunopathol. 8, 543, 1977a
222. Davis, C.A., Vallota, E.M., Forristal, J.:
Serum complement levels in infancy: Age related changes
Pediatr. Res. 13, 1043-1046, 1979
223. Davis, C.A., Forristal, J.:
Partial properdin deficiency
J.Lab.Clin.Med.96, 633, 1980
224. Davis, J.A.:
A case of Swiss-type agammaglobulinemia and achondroplasia
Br.Med.J. 2, 242-243, 1967
225. Davis, L.E., Bodian, D., Price, D., Butler, I.J., Vickers,
J.H.:
Chronic progressive polyomyelitis secondary to vaccination
of an immunodeficient child.
N.Engl.J.Med 297, 244-245, 1977b

226. Davis, S.D., Schaller, J., Wedgewood, R.J.:
Job's syndrome: recurrent "cold" staphylococcal abscesses
Lancet 1, 1013-1015, 1966
227. Davis, S.D.:
Antibody deficiency diseases
In: Immunologic disorders in infants and children
Hrsg.: Stiehm ER, Fulginitti VA, WB Saunders Company
Philadelphia, 163, 1973
228. Davis, W.C., Douglas, S.D.:
Defective granule formation and function in the Chédiak
Higashi syndrome in man and animals
Semin. Hematol. 9, 431-450, 1972
229. Day, N.K., Jersild, C., Rubinstein, P., Good, R.A.:
Inherited complement deficiencies and the major histo-
compatibility system in man
In: Clinical aspects of the complement system
Hrsg.: Opferkuch, W., Rother, K.O., Schultz, D.R.
Thieme, Stuttgart, 187-199, 1978
230. De Bracco, M.M.E., Windhorst, D., Stroud, R.M., Moucada, B.:
The autosomal C1r deficiency in a large Puerto Rican family
Clin. Exp. Immunol, 16, 183-188, 1974

232. De Chatelet, L.R., Shirley, P.S.:
Evaluation of chronic granulomatous disease by a chemi-luminescence assay of microliter quantities of whole blood.
Clin.Chem. 27, 1739, 1981
233. De Cree, J., Emmery, L., Timmermans, J., Ceckels, R.,
De Cock, W., Verhaegen, H.:
Defective neutrophil chemotaxis and raised serum IgE levels
in a child with recurrent bacterial infections and eczema-
influence of levamisole.
Arch.Dis.Child. 53, 144-149, 1978
234. De Fazio, S.R., Criswell, B.S., Kimzey, S.L., South, M.A.,
Montgomery, J.R.:
A para-protein in severe combined immuno-deficiency disease
detected by immuno-electrophoretic analysis of plasma.
Clin.Exp.Immunol. 19, 563-570, 1975
235. De la Chapelle, A., Herva, R., Koivisto, M., Aula, P.:
A deletion in chromosome 22 can cause di George syndrome.
Hum.Genet. 57, 253-256, 1981
236. De la Concha, E.G., Oldham, G., Webster, A.D.B., Asherson,
G.L., Platts-Mills, T.A.E.:
Quantitative measurements of T- and B-cell function in 'variable'
primary hypogammaglobulinaemia: evidence for a consistent
B cell defect.
Clin.Exp.Immunol. 27, 208-215, 1977
237. Delâge, J.M., Lehner-Netsch, G., Lafleur, R., Simard, J.,
Brun, G., Prochazka, E.:
Simultaneous occurrence of hereditary C6 and C2 deficiency
in a French-Canadian family
Immunology 37, 419-428, 1979

238. De Vaal, O.M., Seynhaeve, V.:
Reticular dysgenesis
Lancet 2, 1123-1125, 1959
239. Di Cicco, F., Steele, M.W., Pan, S., Park, S.C.:
Monosomy of chromosome no. 22: A case report
J.Pediatr. 83, 836, 1975
240. Dicken, C.H., Dewald, G., Gordon, H.:
Sister chromatid exchanges in Bloom's Syndrome
Arch.Dermatol.114, 755-760, 1978
241. Di George, A.M., Paschkis, K.:
The syndrome of Addison's disease hypoparathyroidism and
superficial moniliasis
Am.J.Dis.Child, 94, 476, 1957
242. Di George, A.M.:
Discussion of paper by Cooper D.M. Peterson, R.D.A., Good, R.A.:
A new concept of the cellular basis of immunity
J.Pediatr. 67, 907-908, 1965
243. Di George, A.M.:
Congenital absence of thymus and its immunologic consequences:
Concurrence with congenital hypoparatharoidism
National Foundation-March of Dimes, Original Article Series 4,
116-121, 1968
244. Donabedian, H., Alling, D.W., Gallin, J.I.:
Levamisole is inferior to placebo in the hyperimmunoglobulin
E recurrent-infection (Job's) syndrome
N.Engl.J.Med. 307, 290-292, 1982

244. Donabedian, H., Gallin, J.I.:
The hyperimmunglobulin E recurrent-infection (Job's)
syndrome. A review of the NIH experience and the literature.
Medicine 62, 195-208, 1983
245. Dosch, H.M., Gelfand, E.W.:
In vitro antibody synthesis and suppression in humoral
immunodeficiency states
Clin.Res. 24, 481, 1976
246. Dosch, H.M., Mansour, A., Cohen, A., Shore, A., Gelfand,
E.W.:
Inhibition of suppressor T-cell development following deoxyguanosine
administration
Nature, 285, 494-496, 1980
- 246a. Dosik, H., Steier, W., Lubiniecki, A.:
Inherited aplastic anemia with increased endoreduplications:
a new syndrome or Fanconi's anemia variant?
Brit.J.Haematol.41, 77-82, 1979
247. Douglas, S.D., Davis, W.C., Fudenberg, H.H.:
Granulocytopathies: Pleomorphism of neutrophil dysfunction
Am.J.Med.46, 901, 1969
248. Drew, J.H.:
Chronic muco-cutaneous candidiasis with abnormal function
of serum complement
Med. J. Aust. 2, 77, 1973
249. Dugois P., Amblard P., Jalbert, P.:
Le syndrome de Bloom
Ann.Dematol,Venereol.101, 5-13, 1974
250. Dukes, R.J., Rosenow, E.C., Hermans, P.E.:
Pulmonary manifestations of hypogammaglobulinemia.
Thorax 33, 603, 1978

251. Dupont, D., O'Neill, G.J., Yang, S.Y., Pollack, M.S.,
Levine, L.S.:
Genetic linkage of disease-genes to HLA
In: Genetic control of autoimmune diseases
Hrsg.: Rose, N.R., Bigazzi, P.E., Warner, N.L.
Elsevier/North Holland Inc., Amsterdam, 15, 1978
252. Dupré, A., Bonafé, L., Carriere, J.P.:
The hair in acrodermatitis enteropathica - a disease indicator
Acta.Derm.Venereol. (Stockh.) 59, 177, 1978
253. Duquesnoy R.J.:
Immunodeficiency of the thymus-dependent system of the Ames
dwarf mouse.
J.Immunol. 108, 1578-1590, 1972
254. Duquesnoy, R.J.:
The pituitary dwarf mouse: a model for study of endocrine
immunodeficiency disease
In: Immunodeficiency in man and animals, Birth Defects 11
Hrsg.: Bergsma, D., Sinauer Assoc., Inc. Publ. Sunderland
Mass. 536-548, 1975
255. Durandy, A., Oury, C., Griscelli, C., Dumez, Y., Oury, J.F.,
Henrion, R.:
Prenatal testing for inherited immune deficiencies by fetal blood
sampling
Prenat.Diagn.2, 109-113, 1982
256. Durandy, A., Griscelli, C.:
Prenatal diagnosis of severe combined immunodeficiency and
X-linked agammaglobulinemia
In: Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects 19,
Hrsg.: Wedgewood R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W., Allan R.
Liss.Inc., New York, 125-127, 1983a

257. Durandy, A., Virelizier, J.L., Griscelli, C.:
Enhancement by interferon antigens in patients with combined immunodeficiency with defective HLA expression
Clin.Exp.Immunol. 52, 173-178, 1983b
258. Duse, M., Brugo, M.A., Martini, A., Tassi, C., Ferrario, C., Ugazio, A.G.:
Immunodeficiency in Down's syndrome: Low levels of serum thymic factor in trisomic children
Thymus 2, 127-131, 1980
259. Dyminski J.W., Daoud, A., Lampkin, B.C., Limouze, S., Donotrio, J., Coleman, M.S., Hutton, J.J.:
Immunological and biochemical profiles in response to transfusion therapy in an adenosine deaminase-deficient patient with severe combined immunodeficiency disease
Clin.Immunol.Immunopathol. 14, 307-326, 1979
260. Edwards, J.E., Lehrer, R.I., Stiehm, E.R., Fischer, T.J., Young, L.S.:
Severe candidal infections. Clinical perspective, immune defense mechanisms, and current concepts of therapy.
Ann.Intern.Med. 89, 91-106, 1978
261. Edwards, K.M., Cooper, M.D., Lawton, A.R., Sanders, D.S., Wright, P.F.:
Severe combined immunodeficiency associated with absent T4+ helper cells.
J.Pediatr. 105, 70-72, 1984
262. Edwards, N.L., Gelfand, E.W., Burk, L., Dosch, H.M., Fox, I.H.:
Distribution of 5'-Nucleotidase in human lymphoid tissues
Proc.Natl.Acad.Sci.USA 76, 3474-3476, 1979

263. Edwards, Y.H., Hopkinson, O.A., Harris, H.:
Inherited variants of human nucleoside phosphorylase
Ann.Hum.Genet.34, 395-408, 1971
264. Eibl, M.M., Mannhalter, J.W., Zielinski, C.C., Ahmad,R.:
Defective macrophage-T-cell-interaction in common varied
immunodeficiency
Clin.Immunol.Immunopathol.22, 316, 1982a
265. Eibl, M.M., Mannhalter, J.W., Zlabinger, G., Mayr, W.R.,
Tilz, G.P., Ahmad, R., Zielinski, C.C.:
Defective macrophage function in a patient with common
variable immunodeficiency
N.Engl.J.Med. 307, 803, 1982b
266. Eibl, M.M.:
Treatment of defects of humoral immunity
In: Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects 19
Hrsg.: Wedgewood, R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W.,
Allan R. Liss,Inc., New York, 193-200, 1983
267. Eibl, M.M.:
New aspects in immunoglobulin replacement therapy
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg.: Griscelli C., Vossen J., Elsevier Science Publishers
BV, Amsterdam, New York, 435-440, 1984
268. Eisenstein, B.I., Lee, T.J., Sparling, P.F.:
Penicillin sensitivity and serum resistance are independent
attributes of strains of *Neisseria gonorrhoeae* causing
disseminated gonococcal infection
Infect.Immun.15, 834-841, 1977

269. Elder J.K., Amos, A., Southern E.M., Shippy E.:
Measurement of DNA length by gel electrophoresis I:
Improved accuracy of mobility measurement using a
digital microdensitometer and computer processing.
*Analyt.Biochem.*128, 223-226, 1983
270. Elder, J.K., Southern, E.M.:
Measurement of DNA length by gel electrophoresis II:
Comparison of methods for relating mobility to fragment
length.
*Analyt.Biochem.*128, 227-231, 1983
271. Elgefors, B., Olling, S., Peterson, H.:
Chronic granulomatous disease in three siblings
*Scand.J.Infect.Dis.*10, 79, 1978
272. Elias, S.:
Fetoscopy in prenatal diagnosis
Clin.Perinat. 10, 357-367, 1983
273. Elles, R.G., Williamson, R., Niazi, M., Coleman, D.V.,
Horwell, D.:
Absence of maternal contamination of chorionic villi used
for fetal gene analysis
N.Engl.J.Med. 308, 1433-1435, 1983
274. England, J.M., Down, M.C., Wise, I.J., Linnell, J.C.:
The transport of endogenous vitamin B12 in normal human serum
*Clin.Sci.Mol.Med.*51, 47-52, 1976
275. Epstein, L.B., Epstein,C.J.:
T-lymphocyte function and sensitivity to interferon in
trisomy 21.
Cell. Immunol. 51, 303-318, 1980

276. Epstein, L.B., Lee, H., Epstein, C.J.:
Enhanced sensitivity of trisomy 21 monocytes to the
maturation inhibiting effect of interferon
*Cell.Immunol.*50, 191-194, 1980
277. Eskola J., Nurmi, T., Ruuskanen, O.:
Defective B cell function associated with inherited interstitial
deletion of the short arm of the X-chromosome
*J.Immunol.*131, 1218-1221, 1983
278. Español, T., Compte, J., Alvarez, C., Tallada, N.,
Laverde, R., Peguero, G.:
Reticular dysgenesis: report of two brothers
*Clin.exp.Immunol.*38, 615-620, 1979
279. Español, T., Guarro, A., Barquinero, J., Garcí-Arúmí, R.M.:
Familial incidence of hyper IgM-syndrome
In: *Progress in Immunodeficiency Research and Therapy*
Hrsg.: Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers
BV, Amsterdam, New York, 211-212, 1984
280. Evans, G.W., Johnson, P.E.:
Zinc-binding factor in acrodermatitis enteropathica
Lancet 2, 1310, 1976
281. Evans, G.W., Johnson, P.E.:
Defective prostaglandin synthesis in acrodermatitis enteropathica
Lancet 1, 52, 1977
282. Falk, W., Leonard, E.J.:
Human monocyte chemotaxis: migrating cells are a subpopulation
with multiple chemotaxis specificities on each cell.
Infect. Immun. 29, 953, 1980

283. Fanconi, G.:
Familial constitutional panmyelocytopenia in Fanconi's
anemia. Clinical aspects.
Semin.Hematol.4, 233-240, 1967
284. Fanconi, S., Seger, R.A., Willi, U., Otto, R., Spiess, H.,
Kayser, F.H., Hitzig, W.H.:
Oral chloramphenicol therapy for multiple liver abscesses
in hyperimmunoglobulinemia E syndrome
Eur.J.Pediatr. 142, 292-295, 1984
285. Farhadi, A., Harvey, B.A.M., Soothill, J.F.:
Clinicopathological findings in patients with primary and
secondary defects of neutrophil mobility
Arch.Dis.Child. 53, 625-630, 1978
286. Fasth, A.:
Immunodeficiency in children in Sweden 1974-1983
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg.: Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers
BV, Amsterdam, New York, 461-467, 1984
287. Faulk, W.P., Kiyasu, W.S., Cooper, M.D., Fudenberg, H.H.:
Deficiency of IgM
Pediatrics 47, 399-404, 1971
288. Fearon, D.T., Austen, K.F.:
The alternative pathway of complement - a system for host
resistance to microbial infection
N.Engl.J.Med.303, 259, 1980
289. Feingold, M., Schwartz, R.S., Atkins, L., Anderson, R.,
Bartsocas, C.S., Page, D.L., Littlefield, J.W.:
IgA deficiency associated with partial deletion of chromosome 18
Am. J.Dis.Child. 117, 129-136, 1969

290. Feinstein, P.A., Kaplan, S.R.:
The alternative pathway of complement activation in the newborn
Pediatr. Res. 9, 803, 1975
291. Felberg, N.T., Schultz, J.:
Evidence that myeloperoxidase is composed of isoenzymes.
Arch. Biochem. Biophys. 148, 407-413, 1972
292. Feldman, C., Koziner, B., Talamo, R., Block, K.J.:
Familial variable ID: Autosomal dominant pattern of inheritance with variable expression of the defect(s)
J. Pediatr. 87, 534-539, 1975
293. Fernandes-Costa, F., Metz, J.:
A comparison of methods for the rapid quantitation of unsaturated transcobalamin II and the R-binding proteins.
Am. J. Haematol. 6, 253-257, 1979
294. Fikrig, S.M., Smithwick, E.M., Suntharalingam, K., Good, R.A.:
Fibroblast nitroblue tetrazolium test and the in utero diagnosis of chronic granulomatous disease
Lancet 1, 18-19, 1980
295. Finlay, A.Y., Kingston, H.M., Holt, P.J.A.:
Chronic granulomatous disease carrier genodermatosis (CGD, CGD)
Clin. Genet. 23, 276-280, 1983
296. Fiorilli, M., Russo, G., Cresscenzi, M., Papetti, C., Carbonari, M., Bonomo, G. and Paganelli, R.:
Hypogammaglobulinemia with Hyper-IgM, severe T-cell defect and abnormal recirculation of Okt 4 lymphocytes
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg.: Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, New York, 207-209, 1984

297. Fireman, P., Johnson, H.A., Gitlin, D.:
Presence of plasma cells and gamma M globulin synthesis
in a patient with thymic alymphoplasia
Pediatrics 37, 485, 1966
298. Fireman, P., Zuchowski, D.A., Taylor, P.M.:
Development of human complement system
J. Immunol. 103, 25-31, 1969
299. Fischer, A., Durandy, A., Griscelli, C.:
Role of prostaglandin E2 in the induction of non-specific
suppressor activity
J. Immunol. 126, 1452-1455, 1981
300. Fischer, A., Durandy, A., Virelizier, J.L., DeSaint,
Basile, G., Lagrue, A., Reinherz, E., Schlossman, S.,
Griscelli, C.:
Severe combined immunodeficiency with quantitatively
normal but abnormally differentiated T-lymphocytes.
J. Pediatr. 99, 261-264, 1981
301. Fischer, A., Munnich, A., Sandubray, J.M., Mamas, S.,
Coudé, F.X., Charpentier, C., Dray, F., Frézal, J.,
Griscelli, C.:
Biotin-responsive immunoregulatory dysfunction in multiple
carboxylase deficiency.
J. Clin. Immunol. 2, 35-38, 1982
302. Fischer, A., Decamps-Latscha, B., Gerota, J., Scheinmetzler,
C., Virelizier, J.L., Pham Huu, T., Lisowska-Grospierre,
B., Perez, N., Durandy, A., Griscelli, C.:
Bone marrow transplantation for inborn error of phagocytic cells
associated with defective adherence, chemotaxis and oxidative
response during opsonised particle phagocytosis.
Lancet 2, 473-476, 1983a

303. Fischer, A., Ledeist, F., Durandy, A., Hamet, M.,
Arnaud-Battandier, Griscelli, C.:
Heterogeneity of immunologic and enzymatic deficiencies
in the familial reticuloendotheliosis syndrome
In: Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects 19
Hrsg.: Wedgewood, R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W., Allan,
R. Liss Inc., New York, 317-319, 1983b
304. Fischer, A., Durandy, A., Vilmer, E., Griscelli, C.:
Bone marrow transplantation in a patient with HLA-defective
combined immunodeficiency
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg. Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers BV,
Amsterdam, New York, 427-429, 1984a
305. Fischer, A., Durandy, A., Vilmer, E., Villartay de J.P.,
Le Deist, F., Pillier, C., Gerota, J., Griscelli, C.:
Mismatched bone marrow transplantation for severe combined
immunodeficiency (SCID) using E-Rosette fractionation and
Cyclosporin A.
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg.: Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers
BV, Amsterdam, New York, 409-416, 1984b
306. Fischer, E.:
Hereditäre Komplementdefekte
Der Hautarzt 33, 65-72, 1982
307. Fiser, P.M., Buckley, R.H.,
Human IgE biosynthesis in vitro: Studies with atopic and
normal blood mononuclear cells and subpopulations.
J.Immunol, 123, 1788-1794, 1979a

308. Fiser, P.M., Buckley, R.H.:
Human IgE biosynthesis in vitro: studies on lymphocyte
subpopulations and cell to cell interactions.
J.Allergy Clin. Immunol. 63, 145, 1979b
309. Fleisher, T.A., White, R.M., Broder, S., Nissley, S.P.,
Blaese, R.M., Mulvihill, J.J., Olive G., Waldmann, T.A.
X-linked hypogammaglobulinemia and isolated growth hormone
deficiency
N.Engl.J.Med. 302, 1429-1434, 1980
310. Fong, J.S.C., Renaud, L.:
A hemolytic plate method for alternative-pathway complement
activity assay.
Am.J.Clin.Pathol. 69, 156, 1978
311. Fontan, G., Lorente, F., Garcia Rodriguez, M.C., Ojeda, J.A.:
Defective neutrophil chemotaxis and hyperimmunoglobulinemia
E - a reversible defect?
Acta Paediatr. Scand. 65, 509-511, 1976
312. Foster, C.S., Goetzel, E.J.:
Ascorbate therapy in impaired neutrophil and monocyte chemo-
taxis with atopy, hyperimmunoglobulinemia E and recurrent
infection.
Arch. Ophthalmol. 96, 2069-2072, 1978
313. Fowler, I., Hollingworth, D.R.:
Responses to stimulation in vitro of lymphocytes from patients
with Down's syndrome
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 144, 475-477, 1973

314. Fox, I.H., Andres, C.M., Gelfand, E.W., Biggar, D.:
Purine nucleoside phosphorylase deficiency: Altered kinetic
properties of a mutant enzyme
Science 197, 1084, 1977
315. Fox R.M., O'Sullivan W.J., Firkin, B.G.:
Orotic aciduria: differing enzyme patterns.
Am.J.Med. 47, 332-6, 1969
316. Fox, R.M., Wood, M.H., Royse-Smith, D., O'Sullivan, W.J.:
Hereditary orotic aciduria: Types I and II
Am.J.Med.55, 791-798, 1973
317. Francke, U., Busby, N., Shaw, D., Hansen, S., Brown, M.G.:
Intrachromosomal gene mapping in man: assignment of nucleoside
phosphorylase to region 14cen $\rightarrow$ 14q 21 by interspecific hybridization
of cells with a t (x14) (p22,q21) translocation.
Somat.Cell.Genet.2, 27-40, 1976
318. Frater-Schröder, M., Hitzig, W.H., Buller, R.:
Studies on transcobalamin (TC). I. Detection of TC II
isoproteins in human serum.
Blood 53, 193-203, 1979a
319. Frater-Schröder, M., Osusky, R., Hitzig, W.H.:
Polymorphie variants of transcobalamin II rare alleles in
family studies
In: Vitamin B12
Hrsg.: B.Zagalak, W.Friedrich, Walter de Gruyter & Co.,
Berlin, 807-812, 1979b
320. Frater-Schröder, M., Lüthy, R., Haurant, F.I., Hitzig, W.H.:
Transcobalamin II-polymorphismus: Biochemische und klinische
Aspekte seltener Varianten
Schweiz.med. Wschr.109, 1373-1375, 1979c

321. Frater-Schröder, M., Seger, R., Hitzig, W.H., Linnell, J.C., Huser, H.-J., Galle, J., Wildfeuer, A.:
Abnormal biochemistry and morphology of erythrocytes in a case of transcobalamin II deficiency during treatment.
J.Inher.Metab.Dis. 4, 143-144, 1981a
322. Frater-Schröder, M., Hitzig, W.H., Sacher, M.:
Inheritance of Transcobalamin II (TC II) in two families with TC II deficiency and related immunodeficiency
J.Inher.Metab.Dis. 4, 165-166, 1981b
323. Freijd, A., Oxelius, V.A., Rynnel-Dagöö, B.:
A prospective study demonstrating an association between plasma IgG2 levels and susceptibility to Otitis media.
(in Druck)
324. Fried, K., Goldberg, M.D., Rosenblatt, M.
Proximal 14 trisomy 46 XX, -22, t der (14) t (14,22) (q21;q11) mat
Teratology 21, 309-312, 1980
325. Friedenberg, W.R., Marx, J.J.Jr., Hansen R.L., Haselby, R.C.:
Hyperimmunoglobulinemia E syndrome: Response to transfer factor and ascorbic acid therapy.
Clin.Immunol.Immunopathol. 12, 132-142, 1979
326. Friedman, P.A., Shia, M.A., Wallace, J.K.:
A saturable high affinity binding site for transcobalamin II-vitamin B12 complexes in human placental membrane preparations
J.Clin.Invest. 59, 51, 1977

- 326a. Friedrich, W., Goldmann, S.F., Blütters-Sawatzki, R., Peter, H.H., Kreth, H.W., Belohradsky, B., Heymer, B., Kleihauer, E.:
Immunological reconstitution in patients with severe combined immunodeficiency following HLA-nonidentical Tcell free bone marrow transplantation.
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg.: Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, New York, 401-408, 1984
- 326b. Friedrich, W., Goldmann, S.F., Ebell, W., Blütters-Sawatzki, R., Gaedicke, G., Raghavachar, A., Peter, H.H., Belohradsky, B., Kreth, W., Kubanek, B., Kleihauer, E.:
Severe combined immunodeficiency: treatment by bone marrow transplantation in 15 infants using HLA-haploidentical donors.
Eur.J.Pediatr.144: 125-130, 1985
327. Frommel, D., Moulle, C.J., Lambin, P., Fine, J.M.:
Selective serum IgA deficiency
Vox.Sang.25, 513-518, 1973
328. Frorath, B., Schmidt-Preuss, U., Siemers, U., Zöllner, M., Rüdiger, H.W.:
Heterozygous carriers for Bloom Syndrome exhibit a spontaneously increased micronucleus formation in cultured fibroblasts
Hum.Genet.67, 52-55, 1984
329. Fryns, J.P., Azou, M., Jaeken, J., Eggermont, E., Pedersen, J.C., Van den Berghe, H.:
Centromeric instability of chromosomes 1, 9 and 16 associated with combined immunodeficiency
Hum.Genet.57, 108-110, 1981
330. Fuchs, H.B., Slater, L., Novoy, H., Ong, K., Gupta, S.:
Immunological analysis in familial common variable ID
Clin.exp.Immunol.56, 29-33, 1984

331. Fudenberg, H.H., Good, R.A., Goodman, H.C., Hitzig, W., Kunkel, H., Roitt, I.M., Rosen, F.S., Rowe, D.S., Seligman, M., Soothill, J.R.:
Primary immunodeficiencies
Bull. WHO 45, 125, 1971
332. Fujiwara, Y., Tatsumi, M., Sasaki, M.S.:
Cross-linked repair in human cells and its possible defect in Fanconi's anemia cells.
J.Mol.Biol.113, 635, 1977
333. Fulginitti, V.A., Pearlman, D.S., Reiguam, C.W., Clatman, H.N., Hathaway, W.E., Blackburn, W.R., Githens, J.H., Kempe, C.H.:
Dissociation of delayed-hypersensitivity and antibody-synthesizing capacities in man. Report of two siblings with thymic dysplasia, lymphoid tissue depletion, and normal immunoglobulins.
Lancet 2, 5, 1966
334. Gahrberg, C.G., Andersson, L.C., Ruutu, P., Timonen, T.T.T., Hanninen, A., Voupio, P., De la Chapelle, A.:
Decrease of the mayor high molecular weight surface glycoprotein of human granulocytes in monosomy 7 associated with defective chemotaxis.
Blood, 54, 401, 1979
335. Gajl-Peczalska, K.J., Park, B.H., Biggar, W.D., Good, R.A.:
B and T lymphocytes in primary immunodeficiency disease in man
J.Clin.Invest.52, 919-928, 1973
- 335a. Gallin, J., Elin, R.J., Hubert, R.T., Fauci, A.S., Kaliner, M.A., Wolff, S.M.:
Efficacy of ascorbic acid in Chediak-Higashi syndrome (CHS): studies in humans and mice.
Blood 53, 226-234, 1979

336. Gallin, J. , Wright, D.G., Malech, H.L., Davis, J.M.,
Klempner, S.S., Kirkpatrick, C.H.:
Disorders of phagocyte chemotaxis.
Ann.Int.Med.92, 520, 1980
337. Gathings, W.E., Lawton, A.R., Cooper, M.D.:
Immunofluorescent studies of the development of pre-B-cells,
B-lymphocytes and immunoglobulin isotype diversity in humans
Eur.J.Immunol. 7, 804-810, 1977
338. Gatti, R.A., Platt, N., Pomerance, H.H., Hong, R., Langer
L.O., Kay, H.E.M., Good, R.A.:
Hereditary lymphopenic agammaglobulinemia associated with
a distinctive form of short-limbed dwarfism and ectodermal
dysplasia
J.Pediatr.75, 675-684, 1969
339. Gealy, W.J., Dwyer, J.M., Harley, J.B.:
Allelic exclusion of glucose-6-phosphate dehydrogenase in
platelets and T-lymphocytes from a Wiskott-Aldrich carrier
Lancet 1, 63-65, 1980
340. Geha, R.S., Schneeberger, E., Merler, E., Rosen, F.S.:
Heterogeneity of "acquired" or common variable agammaglobulinemia
N.Engl.J.Med.291, 1-6, 1974a
341. Geha, R.S., Schneeberger, E., Gattien, J., Rosen, F.S.,
Merler, E.:
Synthesis of an M component by circulating B lymphocytes in
severe combined immunodeficiency
N.Engl.J.Med.290, 726-728, 1974b
342. Geha, R.S.:
Is the B-cell abnormality secondary to T-cell abnormality in
severe combined immunodeficiency?
Clin.Immunol.Immunopathol. 6, 102-106, 1976

343. Geha, R.S., Hyslop, N., Alami, S., Farah, F., Schneeberger, E.E., Rosen, T.:
Hyperimmunoglobulin in immunodeficiency (Dysgammaglobulinemia)
J.Clin.Invest.64, 385-391, 1979
344. Geha, R.S., Reinherz, E., Leung, D., Mc Kee, K.T., Schlossman, S., Rosen F.S.:
Deficiency of suppressor T-cells in the hyperimmunoglobulin E syndrome
J.Clin.Invest.68, 783-791, 1981
345. Geha, R.S., Reinherz, E.:
Identification of circulating maternal T and B lymphocytes in uncomplicated severe combined immunodeficiency by HLA typing of subpopulations of T cells separated by the fluorescence-activated cell-sorter and of Epstein Barr virus-derived B cell lines.
J.Immunol.130, 2493-2495, 1983
346. Gehrz, R.C., Mc Auliffe, J.J., Linner, K.M., Kersey, J.H.:
Defective membrane function in a patient with severe combined immunodeficiency disease.
Clin.Exp.Immunol.39, 344-348, 1980
347. Gelfand, E.W., Bauml, R., Huber, J., Crookston, M.C., Shumak, K.:
Polyclonal gammopathy and lymphoproliferation following transfer factor in severe combined immunodeficiency disease
N.Engl.J.Med.289, 1385-1389, 1973

348. Gelfand, E.W., Dosch, H.M., Biggar, W.D., Fox, I.H.:
Partial purine nucleoside phosphorylase deficiency :
Studies of lymphocyte function
J.Clin.Invest.61, 1071-1080, 1978
349. Gelfand, E.W., Lee, J.J., Dosch, H.M.,
Selective toxicity of purine deoxynucleosides for human lympho-
cyte growth and function
Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 76, 1998-2002, 1979a
350. Gelfand, E.W., Oliver, J.M., Schuurman, R.K., Matheson,
D.S., Dosch, H-M.:
Abnormal lymphocyte capping in a patient with severe combined
immunodeficiency disease
N.Engl.J.Med.301, 1245-1249, 1979b
351. Gelfand, E.W., Dosch, H.M.,
Diagnosis and classification of severe combined immuno-
deficiency disease.
In: Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects 19
Hrsg.Wedgewood, R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W., Allan
R.Liss,Inc., New York, 65-72, 1983
352. German, J., Archibald, R., Bloom,D.:
Chromosomal breakage in a rare and probably genetically
determined syndrome of man
Science 148, 506, 1965
353. German, J.:
Bloom's syndrome I
Genetical and clinical observations in the first twenty-seven
patients
Am.J.Hum.Genet.21, 196-227, 1969

354. German, J., Crippa, L.P., Bloom, D.:
Bloom's syndrome III
Analysis of the chromosome aberration characteristic of this disorder
Chromosoma 48, 361-366, 1974
355. German, J.:
Bloom's syndrome II
The prototype of human genetic disorder pre-disposing to chromosome instability and cancer.
In: Chromosome mutation and neoplasia
Hrsg.: German, J., Alan R. Liss, New York, 347-357, 1974
356. German, J., Bloom, D., Passarge, E., Fried, K.,
Goodman, R.M., Katzenellenbogen, I.:
Bloom's syndrome: VI
The disorder in Israel and an estimation of the gene frequency in the Ashkenazim.
Am. J. Hum. Genet. 29, 553-562, 1977a
357. German, J., Bloom, D., Passarge, E.:
Bloom's syndrome: V
Surveillance for cancer in affected families
Clin. Genet. 12, 162-168, 1977b
358. German, J., Schonberg, S., Lome E., Chaganti, R.S.K.:
Bloom's Syndrome IV
Sister chromatid exchanges in lymphocytes
Am. J. Hum. Genet. 29, 248, 1977c
359. Gershwin, M.E., Crinella, F.M., Castles, J.J., Trent, J.K.T.:
Immunologic characteristics of Down's Syndrome
J. Ment. Defic. Res. 21, 237, 1977

- 359a. Giannelli, F., Avery, J.A., Pembrey, M.E., Blunt, S.:
Prenatal exclusion of ataxia teleangiectasia
In: Ataxia Teleangiectasia—a cellular and molecular link between
cancer, neuropathology and immune deficiency
Hrsg. Bridges, B.A., Harnden D.G., John Wiley & Sons, Ltd.
1982
360. Giblett, E.R., Anderson, J.E., Cohen, F., Pollara, B.,
Meuwissen, H.J.:
Adenosine-deaminase deficiency in two patients with severely
impaired cellular immunity
Lancet 2, 1067-1069, 1972
361. Giblett, E.R., Ammann, A.J., Wara, D.W., Sandman, R.,
Diamond, L.K.:
Nucleoside phosphorylase deficiency in a child with severely
defective T-cell immunity and normal B-cell immunity
Lancet 1, 1010-1013, 1975
362. Gilbert, H.S.:
Inhibition of vitamin B12 binding to transcobalamin II at low pH:
Basis of a procedure for quantitation of circulating TC II and
R binders
J.Lab.Clin.Med. 89, 13-24, 1977
363. Giraldo, G., Degos, L., Beth, E., Sasportes, M., Marcelli,
A., Gharbi, R., Day, N.K.:
C8 deficiency in a family with Xeroderma pigmentosum. Lack
of linkage to the HLA region.
Clin.Immunol.Immunopathol. 8, 377-384, 1977

364. Gimferrer, E., Vives, I., Mane, J., Baiget, M.:
Inherited deficiency of transcobalamin II in a Spanish woman.
Biol.Clin.Hematol. 3, 267-270, 1981
365. Giraud, F., Mattei, J.F.:
Pathologie chromosomique, Progrès récents
Arch.Fr.Pediatr. 42, 159-162, 1985
366. Girot, R., Durandy, A., Perignon, J.-L., Griscelli, C.:
Hereditary Orotic aciduria: A defect of pyrimidine metabolism
with cellular immunodeficiency.
In: *Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects* 19
Hrsg.: Wedgewood, R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W.,
Allan R.Liss, Inc., New York, 313-316, 1983a
367. Girot, R., Hamet, M., Perignon, J.-L., Guesnu, M.,
Fox, R.M., Cartier, P., Durandy, A., Griscelli, C.:
Cellular immune deficiency in two siblings with hereditary
orotic aciduria
N.Engl.J.Med. 308, 700-704, 1983b
368. Gitlin, D., Vawter, G., Craid, J.M.:
Thymic alymphoplasia and congenital aleucocytosis
Pediatrics 33, 184-192, 1964
369. Gluckman, E., Berger, R., Dutreix, J.:
Bone marrow transplantation for Fanconi anemia
Semin.Hematol. 21, 20-26, 1984
370. Goldberg, L.S., Bluestone, R., Barnett, E.V., Landau, J.W.:
Studies on lymphocyte and monocyte function in chronic
mucocutaneous candidiasis
Clin.Exp.Immunol. 8, 37-43, 1971

371. Goldman, A.S., Lord, R.A., Dupree, E., Goldblum, R.M., Smith, C.H., Dahl, E.V.:
Lack of suppression of certain immunoglobulin producing lymphocytes in T lymphocyte deficiency
Clin.Immunol.Immunopathol,3, 69-78, 1974
372. Goldschneider, J., Gotschlich, E.C., Artenstein, M.S.:
Human immunity to the meningococcus I. The role of humoral antibodies
J.Exp.Med.129, 1307-1326, 1969
- 372a. Goldsobel, A.B., Ehrlich, R.M., Mendoza, G.R., Stiehm, E.R.:
Bone marrow transplantation for Wiskott-Aldrich-Syndrome
Transplantation 39, 568-570, 1985
373. Goldstein, G., Scheid, M.P., Boyse, E.A., Schlesinger, D.H., van Wauwe, J.:
A synthetic pentapeptide with biological activity characteristic of the thymic hormone thymopoietin
Science 204, 1309-1312, 1979
374. Golebiowska, H., Borysewicz, G., Smogorzewska, E.:
Ataxia-teleangiectasia: Familial occurrence and immunological findings.
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg.: Griscelli C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers
BV, Amsterdam, New York, 167-168, 1984

375. Gompertz, D., Draffan, G., Watts, J., Hull, D.:
Biotin-response β -methyl crotonylglycinuria
Lancet 2, 22, 1971
376. Good, R.A.:
Agammaglobulinemia: An experimental study
Am.J.Dis.Child. 88, 625, 1954
377. Good, R.A.:
Studies on agammaglobulinemia II. Failure of plasma cell
formation in the bone marrow and lymph nodes of patients
with agammaglobulinemia
J.Lab.Clin.Med.46, 167, 1955
378. Good, R.A., Rotstein, J., Mazzitello, W.F.:
Simultaneous occurrence of rheumatoid arthritis and agamma-
globulinemia
J.Lab.Clin.Med.49, 343, 1957
379. Good, R.A., Kapoor, N., Reisner, Y.:
Bone marrow transplantation. An expanding approach to
treatment of many diseases
Cell.Immunol.82, 36-54, 1983
380. Goodwin, J.S., Bankhurst, A.D., Messner, R.P.:
Suppression of human T-cell mitogenesis by prostaglandin.
Existence of prostaglandin producing suppressor cell.
J.Exp.Med.146, 1719-1734, 1977

381. Goosens, M., Dumez, Y., Kaplan, L., Lupker, M.,
Chabret, C., Henrion, R., Rosa, J.:
Prenatal diagnosis of sickle-cell anaemia in the first
trimester of pregnancy
N.Engl.J.Med. 309, 831-833, 1983
382. Gosden, J.R., Mitchell, A.R., Gosden, C.M., Rodeck, C.M.,
Morsman, J.M.:
Direct vision chorion biopsy and chromosomespecific
DNA-probes for determination of fetal sex in first trimester
prenatal diagnosis
Lancet 2, 1416-1419, 1982
383. Grace, H.J., Brereton-Stiles, G.G., Vos, G.H., Schonland, M.:
A family with partial and total deficiency of complement C3.
S.Afr.Med.J. 50, 139, 1976
384. Graves, K., Kestenbaum, T., Kalivas, J.:
Hereditary acrodermatitis enteropathica in an adult
Arch.Dermatol. 166, 62, 1980
384. Greenberg, A.H., Ray, M., Tsai, Y.T.:
Thymic alymphoplasia and dysgammaglobulinemia type I.
Clinical, immunological, pathological studies of one case.
J.Pediatr. 75, 95, 1969
385. Greenberg, F., Crowder, W.E., Paschall, V., Colon-Linares,
J., Lubianski, B., Ledbetter, D.H.:
Familial Di-George syndrome and associated partial monosomy
of chromosome 22.
Hum.Genet. 65, 317-319, 1984

386. Gregson, N.M., Seabright, M.:
Handling chorionic villi for direct chromosome studies.
Lancet 2, 1491, 1983
387. Grey, H.M., Rabellino, E., Pirofsky, B.:
Immunoglobulins on the surface of lymphocytes.
IV. Distribution in hypogammaglobulinemia, cellular immune-
deficiency and chronic lymphatic leukemia
J.Clin.Invest. 50, 2368-2375, 1971
388. Grignaschi, V.I., Sperperato, A.M., Etcheverry, M.J.,
Macario, A.J.L.:
Un nuevo cuadro citoquímico: Negatividad espontánea de las
reacciones de peroxidasas, oxidasas y lípido en la progenia
neutrofilia y en los monocitos de dos hermanos.
Rev.Asoc.méd.argent 77, 218-221, 1963
389. Griscelli, C., Durandy, A., Guy-Grand, D., Daquillard, F.,
Herzog, C., Prunieras, M.:
A syndrome associating partial albinism and immunodeficiency
Am.J.Med.65, 691-702, 1978a
390. Griscelli, C., Durandy, A., Virelizier, J.L., Ballet, J.J.,
Daguillard, F.:
Selective defect of precursor T cells associated with apparently
normal B lymphocytes in severe combined immunodeficiency
disease.
J.Pediatr.93, 401-411, 1978b
391. Griscelli, C., Durandy, A., Virelizier, J.L.:
Impaired cell to cell interaction in partial combined immuno-
deficiency with variable expression of HLA-antigens.
In: Primary Immunodeficiencies, Inserm Symposium No.16
Hrsg. Seligman, M., Hitzig, W.H., Elsevier/North Holland,
Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 499-502,
1980

392. Griscelli, C.:
Bone marrow transplantation in immunodeficiencies: Results from the European group
In: Bone Marrow Transplantation in Europe II.
Hrsg.: Touraine J.L., Gluckman, E., Griscelli, C.
Excerpta Medica Amsterdam, Oxford, Princeton, 233-237
1981
393. Griscelli, C., Virelizier, J.L.:
Bone marrow transplantation in a patient with Chédiak-Higashi-Syndrome
In: Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects 19
Hrsg. Wedgewood, R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W.,
Allan R.Liss Inc., New York, 333-334, 1983
394. Griscelli, C., Fischer, A., Gros-pierre, B., Durandy, A., Bremard, C., Charron, D., Vilmer, E., Virelizier, J.L.:
Clinical and immunological aspects of combined immunodeficiency with defective expression of HLA-antigens.
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg. Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, New York, 19-26, 1984
395. Grøttum, K.A., Hovig, T., Holmsen, H., Abrahamsen, A.F., Jeremic, M., Seip, M.:
Wiskott-Aldrich Syndrome: Qualitative platelet defects and short platelet survival.
Br.J.Haematol.17, 373, 1969
396. Gudas, L.J., Zannis, V.I., Clift, S.M., Ammann, A.J., Staal, G.E., Martin, D.W. jr.:
Characterization of mutant subunits of human purine nucleoside phosphorylase
J.Biol.Chem.255, 5606, 1980

397. Gupta, S., Good, R.A.:
Rosette formation with mouse erythrocytes V. Relationship
of mouse erythrocyte rosette-forming cells to cells with
surface immunoglobulin and receptors for C3 and IgG FC
in primary immunodeficiency.
Clin.Immunol.Immunopathol.8, 520, 1977
398. Gustavii, B.:
First trimester chromosomal analysis of chorionic villi
obtained by direct vision technique.
Lancet 2, 507-508, 1983
399. Gustavii, B.:
Chorionic biopsy and miscarriage in first trimester
Lancet 1, 562, 1984
400. Haas, R.J., Niethammer, D., Goldman, S.F., Heit, W.,
Blenzie, U., Kleihauer, E.:
Congenital immunodeficiency and agranulocytosis (reticular
dysgenesis)
Acta Paediatr.Scand.66, 279-283, 1977
401. Hadam, M.R., Dopfer, R., Peter, H.H., Niethammer, D.:
Congenital agammaglobulinaemia associated with lack of
expression of HLA-D-region antigens
In: Progress In Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg.: Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers
BV, Amsterdam, New York, 43-50, 1984
402. Haddad, Z.H., Allen, R.F., Towner, J.W., Wilson, M.G.:
IgA, IgM and partial deletion of chromosome 18
Lancet 2, 678, 1969

403. Hässig, V.A., Borel, J.F., Ammann, P., Thöni, M., Bütler, R.:
Essentielle Hypokomplementämie
Pathol.Microbiol.(Basel) 27, 542-547, 1964
404. Haggard, M.E., Lockhart, L.H.:
Megaloblastic anemia with orotic aciduria
Am.J.Dis.Child.113, 733-740, 1967
405. Hahnemann, N., Mohr, J.:
Antenatal fetal diagnosis in genetic disease
Bull. Eur.Soc.Hum.Genet.3, 47-54, 1969
- 405a. Hahnemann, N.:
Early prenatal diagnosis; a study of biopsy technique and cell
culturing from extraembryonic membranes.
Clin.Genet.6, 294-306, 1974
406. Hakami, N., Neiman, P.E., Canellos, G.P., Lazerson, M.D.:
Neonatal megaloblastic anemia due to inherited transcobalamin II
deficiency in two siblings
N.Engl.J.Med.285, 1163-1170, 1971
407. Haliotis T., Roder, J., Klein, M., Ortaldo, J., Fauci, A.S.,
Herberman, R.B.:
Chédiak-Higashi gene in humans. I. Impairment of natural
killer function
J.Exp.Med.151, 1039-1048, 1980
408. Hall, C.A.:
The carriers of native vitamin B12 in normal human serum.
Clin.Sci.Molec.Med. 53, 453-457, 1977
409. Hall, C.A., Hitzig, W.H., Green, P.D., Begley, J.A.:
Transport of therapeutic cyanocobalamin in the congenital
deficiency of transcobalamin II (TCII)
Blood 53, 251-263, 1979

410. Hall, C.A.:
Congenital disorders of Vitamin B12 transport and their contributions to concepts.II.
Yale J. Bio. Med. 54, 485-495, 1981
411. Hall C.A., Green-Colligan, P.D., Begley, J.A.:
The role of cobalamin in synthesis of proteins and immunoglobulins by human peripheral lymphocytes
Nutr.Res. 1, 349-361, 1981
412. Hall, C.A., Begley, J.A.:
Atypical cobalamin binding in the serum of congenital deficiency of transcobalamin II
Br.J.Haematol. 51, 65-71, 1982
413. Hambridge, K.M., Neldner, K.H., Walravens, P.A.:
Zinc, acrodermatitis enteropathica and congenital malformations
Lancet 1, 577, 1975
414. Hamet, M., Griscelli, C., Cartier, P., Ballet, J., de Bruyn, C., Hosli, P.:
A second case of inosine phosphorylase deficiency with severe T-cell abnormalities
Adv.Exp.Med.Biol. 76A, 477-80, 1977
415. Hammarström, L., Granström, M., Oxelius, V.-A., Persson, M.A.A., Smith, C.I.E.:
IgG subclass distribution of antibodies against *S. aureus*, teichoic acid and α -toxin in normal and immunodeficient donors.
Clin.exp.Immunol. 55, 593-601, 1984

416. Hand, R., German, J.:
A retarded rate of DNA chain growth in Bloom's syndrome.
Proc.Natl.Acad.Sci. 72, 758-762, 1975
417. Hand, R., German, J.:
Bloom's syndrome: DNA replication in cultured fibroblasts and lymphocytes.
Hum.Genet. 38, 297-306, 1977
418. Hansmann, M., Hackeloer, B.J.:
Ultraschall in der Geburtshilfe
Deutsches Ärzteblatt 39, 907-918, 1984
419. Hanson, L.A., Björkander, J., Oxelius, V.A., Wadsworth, C.:
Indications and limitations of parenteral immunoglobulin treatment:
Prophylactic intramuscular gammaglobulin treatment
In: Immunochemotherapy
Hrsg: Nydegger, U.E., Academic Press, London, 423-430, 1982a
420. Hanson, L.A., Björkander, J., Wadsworth, C., Bake, B.:
Intravenous immunoglobulins in antibody deficiency syndroms
Lancet 1 : 396, 1982b
421. Hanzel, Z.T., Dolfin, Z., Levin, S., Altman, Y., Hahn, T., Trainin, N., Gadot, N.:
Effect of thymic humoral factor on cellular immune functions of normal children and of pediatric patients with ataxia-teleangiectasia and Down's syndrome
Pediatr. Res. 13, 803, 1979

422. Harada, S., Sakamoto, K., Seeley, J.K., Lindsten, T.,
Bechthold, T., Yetz, J., Rogers, G., Pearson, G., Purtilo, D.T.:
Immunodeficiency in the X-linked lymphoproliferative syndrome I.
Epstein-Barr virus specific defects
J.Immunol. 129, 2532-2535, 1982
423. Harvath, L., Andersen, B.R.:
Defective initiation of oxidative metabolism in polymorphonuclear
leucocytes.
N.Engl.J.Med. 300, 1130, 1979
424. Hauptmann, G., Grosshans, E., Heid, E.:
Lupus erythemateux aigus et déficits héréditaires en complément:
A propos d'un cas par déficit complet en C4.
Ann.Dermatol.Syphiligr.(Paris) 101, 479-496, 1974
425. Haurani, F.I., Hall, C.A., Rubin, R.:
Megaloblastic anemia due to an abnormal transcobalamin II
(Cardeza)
J.Clin.Invest.64, 1253-1259, 1979
426. Hayakawa, H., Iwata, T., Yata, J., Kobayashi, N.:
Primary Immunodeficiency syndrome in Japan I.
Overview of a nationwide survey on primary immunodeficiency
syndrome
J.Clin.Immunol. 1, 31-39, 1981
427. Hayakawa, H.:
The immunodeficiency syndrome
Asian Medical Journal 25, 277-285, 1982
428. Hayward, A.R., Leonard, J., Wood, C.B.S., Harvey, B.A.M.,
Greenwood, M.C., Soothill, J.F.:
Delayed separation of the umbilical cord, widespread infections
and defective neutrophil mobility
Lancet 1, 1099-1101, 1979

429. Heddle, J.A., Lue, C.B., Saunders, E.F., Benz, R.D.:
Sensitivity to five mutagens in Fanconi's anemia as measured
by the micronucleus method.
Cancer Res.38, 2983-2988, 1978
430. Heilmann, C.:
Secretion of Immunglobulins by in vitro stimulated blood
lymphocytes from patients with common variable immuno-
deficiency (CVID)
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg.: Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers
BV, Amsterdam, New York, 175-176, 1984
431. Heilmann, K., Rossner, J.A., Braun, O.:
Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen und
Dünndarmbiopsien bei der Akrodermatitis enteropathica.
Verh.Dtsch.Ges.Pathol.57, 450, 1973
- 431a. Henriques, U.V., Dybdahl, H.:
The thymus in congenital heart disease.
Acta Pathol. Microbiol. Immunol.Scand. 93, 89-92, 1985
432. Herbschleb-Voogt, E., Pearson, P.L., Vossen, J.M., Khan, P.M.:
Basic defect in the expression of adenosine deaminase in ADA-
SCID disease investigated through the cells of an obligate heterocygote
Hum.Genet. 56, 379-386, 1981
433. Hermans, P.E., Huizenga, K.A., Hoffmann, H.N.II, Brown,
A.L.Jr., Markowitz, H.:
Dysgammaglobulinemia associated with nodular lymphoid hyper-
plasia of small intestine.
Am.J.Med.40, 78, 1966
434. Hermans, P.E., Ulrich, J.A., Markowitz, H.:
Chronic mucocutaneous candidiasis as a surface expression
of deep-seated abnormalities
Am.J.Med.47, 503, 1969

435. Hermans, P.E., Diaz-Buxo, J.A., Stobo, J.D.:
Idiopathic late onset immunoglobulin deficiency: Clinical
observations in 50 patients
Am.J.Med. 61, 221-237, 1976
436. Herrmann, R.P., Chipper, L., Bell, S.:
Chromosomal studies in healthy blood donors with IgA
deficiency
Clin.Genet.22, 231-233, 1982
437. Herrod, H.G., Perlman, D.B., Buckley, R.H.:
Evidence of excessive T-suppressor cell activity in X-linked
immunodeficiency with hyper-IgM
Pediatr.Res.12, 480, 1978
438. Hershfield, M.S., Kredich, N.M.:
Resistance of an adenosine kinase-deficient human lymphoblastoid
cell line to effects of deoxyadenosine on growth.
S-adenosylhomocysteine hydrolase inactivation and dATP accumulation.
Proc.Natl.Acad.Sci.USA 77, 4292-4206, 1980
439. Heyne, K., Gahr, M.:
Differentiation between glycogenosis types Ia and Ib by measure-
ment of extra respiration during phagocytosis by polymorphonuclear
leukocytes?
Eur.J.Pediatr. 133, 69, 1980
440. Higginbottom, M.C., Sweetman, L., Nyhan, W.L.:
A syndrome of methylmalonic aciduria, homocystinuria, megaloblastic
anemia and neurologic abnormalities in a vitamin B12-
deficient breast-fed infant of a strict vegetarian.
N.Engl.J.Med.299, 317-323, 1978

441. Higurashi, M., Conen, P.E.:
In vitro chromosomal sensitivity in chromosomal breakage
syndromes.
Cancer.Res.32, 380-383, 1973
442. Hill,H.R. Quie, P.G.:
Raised serum-IgE levels and defective neutrophil chemotaxis
in three children with eczema and recurrent bacterial infections
Lancet 1, 183-187, 1974
443. Hill, H.R., Quie, P.G., Pabst, H.F., Ochs, H.D., Clark, R.A.,
Klebanoff, S.J., Wedgwood, R.J.:
Defect in neutrophil granulocyte chemotaxis in Job's syndrome
of recurrent cold "staphylococcal abscesses.
Lancet 2, 617-619, 1974
444. Hill , H.R., Estensen, R.D., Hogan, N.A., Quie, P.G.:
Severe staphylococcal disease associated with allergic manifesta-
tions,hyperimmunoglobulinemia E and defective neutrophil
chemotaxis
J.Lab.Clin.Med.88, 796, 1976
445. Hirschhorn, R., Levytska, V., Pollara, B., Meuwissen, H.J.:
Evidence for control of several different tissue-specific isozymes
of adenosine deaminase by a single genetic locus.
Nature (New Biol.) 46, 200-202, 1973
446. Hirschhorn, R., Beratis, N., Rosen, F.:
Characterization of residual enzyme activity in fibroblasts
from patients with adenosine deaminase deficiency and combined
immunodeficiency: Evidence for a mutant enzyme.
Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 73, 213-217, 1976

447. Hirschhorn, R.:
Clinical delineation of adenosine deaminase deficiency.
Ciba Found.Symp. 68, 35, 1978
448. Hirschhorn, R., Roegner, V., Jenkins, T., Seaman, C.,
Plomelli, S., Borkowsky, W.:
Erythrocyte adenosine deaminase deficiency without immuno-
deficiency. Evidence for an unstable mutant enzyme.
J.Clin.Invest. 64, 1130-1139, 1979a
449. Hirschhorn, R., Vawter, G.E., Kirkpatrick, J.A.Jr., Rosen, F.S.:
Adenosine deaminase deficiency: Frequency and comparative pathology
in autosomally recessive severe combined immunodeficiency
Clin.Immunol.Immunopathol, 14, 107, 1979b
450. Hirschhorn, R., Papageorgiou, P.S., Kesarwala, H.H.,
Taft, L.T. :
Amelioration of neurologic abnormalities after "enzyme replace-
ment" in adenosine deaminase deficiency
N.Engl.J.Med. 303, 377-380, 1980
451. Hirschhorn, R., Ratech, H.:
Metabolic basis of immunodeficiency disorders.
In: Primary Immunodeficiencies. Inserm Symposium No.16
Hrsg.: Seligman, M., Hitzig, W.H., Elsevier/North Holland,
Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 237-250,
1980
452. Hirschhorn, R., Ratech, H., Rubinstein, A., Papageorgiou,
P., Kesarwala, H., Gelfand, E., Roegner-Maniscalco, V.:
Increased excretion of modified adenine nucleosides by children
with adenosine deaminase deficiency
Pediatr. Res. 16, 362, 1982

453. Hirschhorn, R.:
Genetic deficiencies of adenosine deaminase and purine nucleoside phosphorylase: Overview, genetic heterogeneity and therapy
In: Primary Immunodeficiency Disease, Birth Defects 19, Hrsg.: Wedgewood, R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W., Allan R.Liss.Inc., New York, 73-81, 1983
454. Hirschhorn, R., Martinink, F., Roegner-Maniscalco, V., Ellenbogen, A., Perignon, J.-L., Jenkins, T.:
Genetic heterogeneity in partial adenosine deaminase deficiency
J.Clin.Invest., 71, 1887-1892, 1983
455. Hitzig, W.H., Landolt, R., Müller, G., Bodmer, P.:
Heterogeneity of phenotypic expression in a family with Swiss-type agammaglobulinemia. Observations on the acquisition of agammaglobulinemia.
J.Pediatr.78, 968, 1971
456. Hitzig, W.H., Dohmann, U., Pluss, H.J., Vischer, D.:
Hereditary transcobalamin II deficiency: Clinical findings in a new family.
J.Pediatr. 85, 622-628, 1974
457. Hitzig, W.H., Kenny, A.B.:
The role of vitamin B12 and its transport globulins in the production of antibodies
Clin.Exp.Immunol.20, 105-111, 1975
458. Hitzig, W.H., Müntener, U.:
Conventional Immunglobulin therapy
In: Immunodeficiency in man and animals, Birth Defects 11 Hrsg.: Bergsma, D., Sinauer Assoc., Inc.Publ., Sunderland Mass., 339-342, 1975
459. Hitzig, W.H.:
Plasmaproteine. Pathophysiologie und Klinik.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1977

460. Hitzig, W.H.:
Therapeutische Anwendung von Immunglobulinen bei Kindern
(Übersicht).
Blut 40, 215-224, 1980
461. Hitzig, W.H.:
Immunglobulin deficiencies
In: Pathology of immunoglobulins: diagnostic and clinical aspects
Alan R. Liss, Inc. New York, 111-160, 1982
462. Hitzig, W.H., Seger, R.A.:
Chronic granulomatous disease, a heterogeneous syndrome.
Hum. Genet. 64, 207-215, 1983
463. Hobart, M.J., Cook, P.J.L., Lachmann, P.J.:
Linkage studies with C6
J. Immunogenet 4, 423-428, 1977
464. Hobbins, J.C.:
Consequences of chorionic biopsy
N. Engl. J. Med. 310, 1121, 1984
465. Hobbs, J.R., Milner, R.D.G., Watt, P.J.:
Gamma-M deficiency predisposing to meningococcal septicaemia
Br. Med. J. 4, 583-586, 1967
466. Hobbs, J.R., Hepner, G.W.:
Deficiency of γ -M-globulin in coeliac disease
Lancet 1, 217-220, 1968
467. Höger, P.H., Seger, R.A., Hitzig, W.H.:
Chronic granulomatous disease: correction of the bactericidal
defect by intracellularly active antibiotics
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg.: Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers
BV, Amsterdam, New York, 173-174, 1984

468. Hoffman, T., Winchester, R., Schulkind, M., Frias, J.L., Ayoub, E.M., Good, R.A.:
Hypogammaglobulinemia with normal T-cell-function in female siblings
Clin.Immunol.Immunopathol. 7, 364-371, 1977
469. Holmberg, L., Gustavii, B., Jönsson, A.:
A prenatal study of fetal platelet count and size with application to fetus at risk for Wiskott-Aldrich syndrome.
J.Pediatr. 102, 773-776, 1983
- 469a. Holzgreve, B., Goldsmith, P.C., Holzgreve, W., Golbus, M.S.:
A monoclonal antibody micromethod for studying fetal lymphocytes: potential for prenatal diagnosis for inherited immunodeficiencies.
J.Reprod. Immunol. 6, 341-344, 1984
- 469b. Holzgreve, W., Miny, P., Beller, F.K., Pawlowitzki, I.H.:
Aktueller Stand der pränatalen Diagnostik.
Diagnostik 18, 25-29, 1985
470. Hong, R., Santosham, M., Schulte-Wissermann, H., Horowitz, S., Hsu, S.H., Winkelstein, J.A.:
Reconstitution of B and T lymphocyte function in severe combined immunodeficiency disease after transplantation with thymic epithelium.
Lancet 2, 1270, 1976
471. Hong, R., Schulte-Wissermann, H., Horowitz, S.D.:
Thymic transplantation for relief of immunodeficiency diseases.
Surg.Clinic.N.Amer.59, 299-312, 1979

472. Horowitz, S., Hong, R.:
Selective IgA-deficiency-some perspectives
In: Immunodeficiency in Man and Animals, Birth Defects 11
Hrsg. Bergsma D., Sinauer Assoc. Inc. Publ. Sunderland,
Mass., 129-133, 1975
473. Horsmanheimo, M., Krohn, K., Virolainen, M., Blomqvist, K.:
Immunologic features of chronic granulomatous mucocutaneous
candidiasis before and after treatment with transfer factor.
Arch. Dermatol. 115, 180-184, 1979
474. Horwell, D.H., Loeffler, F.E., Coleman, D.V.:
Assessment of a transcervical aspiration technique for
chorionic villus biopsy in the first trimester of pregnancy
Br. J. Obstet. Gynaecol. 90, 196-198, 1983
- 474a. Hsia, D.Y.Y., Justice, P., George, F., Smith, G.F.,
Dowben, R.M.:
Down's syndrome. A critical review of the biochemical
and immunological data.
Am. J. Dis. Child. 121, 153, 1971
475. Hsieh, K.-H., Lin, C.-Y., Lee, T.-C.:
Complete absence of the third component of complement in a
patient with repeated infections.
Clin. Immunol. Immunopathol. 20, 305-312, 1981

476. Hüttenroth, T.H., Litwin, S.D., German, J.:
Abnormal immune responses of Bloom's syndrome lymphocytes
in vitro
J.Clin.Invest, 56, 1, 1975
477. Huguley, C.M.Jr., Brain, J.A., Rivers, S.L., Scoggins, R.S.:
Refractory megaloblastic anemia associated with excretion of
orotic acid
Blood 14, 615-634, 1959
478. Hulten, M.:
Selective somatic pairing and fragility at 1q12 in a boy with
common variable immunodeficiency
Clin.Genet.14, 294, 1978
479. Humphries, S.E., Williamson, R.:
Application of recombinant DNA-technology to prenatal detection
of inherited defects
Br.Med.Bull, 39, 343-347, 1983
480. Huntley, C.C., Stephenson, R.L.:
IgA deficiency: Family studies
N.C.med.J.29, 325, 1968
481. Hurley, L.S., Eckhert, C.D., Duncan, J.R.:
Acrodermatitis enteropathica and human breast milk
Lancet 1, 195, 1977

482. Hustinx, T.W.J., ter Haar, B.G.A., Scheres, J.M.J.C.,
Rutten, F.J., Weemaes, C.M.R., Hoppe, R.L.E., Jansen, A.H.:
Bloom's syndrome in two Dutch families
Clin. Genet. 12, 85-96, 1977
483. Huu Trung, P., Oury, C., Däumling, S., Buriot, D.,
Belohradsky, B.H., Griscelli, C.:
Syndrome de susceptibilité aux infections avec hyper IgE
Arch.Fr.Pediatr. 39, 353-358, 1982
484. Ishizaka, K., Adachi, T.:
Generation of specific helper cells and suppressor cell in
vitro for IgE and IgG antibody response.
J.Immunol. 177, 40-47, 1976
485. Israels, S., Haworth, J.C., Dunn, H.G., Applegart, D.A.:
Lactic acidosis in childhood
Adv.pediatr. 22, 267-303, 1976
486. Jackson, L.G., Wapner, R.J.:
Chorionic biopsy
N.Engl.J.Med. 311, 539-540, 1984
487. Jacob, E., Herbert, V.:
Measurement of unsaturated 'granulocyte related' (TCI and TCII)
and 'liver related' (TCII) B12 binders by instant batch separation
using a microfine precipitate of silica (QUSOH 32)
J.Lab.Clin.Med. 86, 505-512, 1975

488. Janeway, C.A., Apt, L., Gitlin, D.:
Agammaglobulinemia
Trans. Assoc. Am. Phys. 66, 200, 1953
489. Janeway, C.A., Gitlin, D., Craig, J.M., Grice, D.S.:
Collagen diseases in patients with congenital agamma-
globulinemia
Trans. Assoc. Am. Phys. 69, 93, 1956
490. Janossy, G., Tidman, N., Papageorgiou, E.S., Kung, P.C.,
Goldstein, G.:
Distribution of T-lymphocyte subsets in the human bone marrow
and thymus: an analysis with monoclonal antibodies.
J. Immunol. 126, 1608-1613, 1981
491. Jeffreys, A.J., Flavell, R.A.:
A physical map of the DNA regions flanking the rabbit beta-
globin gene.
Cell, 12, 429-439, 1977
492. Jenkins, T.:
Red blood cell adenosine deaminase deficiency in a "healthy"
Kung individual.
Lancet 2, 736, 1973
493. Jeune, R., Faure, M., Leung-Tack, J., Schmitt, D.,
Thivolet, J.:
Defective leukocytotoxia and recurrent staphylococcal infection
Arch. Dermatol. 114, 1372-1378, 1978
494. Joenje, H., Eriksson, A.W., Frants, R.R., Arwert, F.,
Houwen, B.:
Erythrocyte superoxide-dismutase deficiency in Fanconi's anaemia
(letter), Lancet 1, 204, 1978

495. Johansen, K.S., Borregaard, N., Koch, C., Taudorf, E.,
Wandall, J.H., Repine, J.E.:
Chronic granulomatous disease presenting as xanthogranulomatous
pyelonephritis in late childhood.
J.Pediatr. 100, 98-100, 1982
496. Johansen, K.S.:
Nitroblue tetrazolium slide test
Acta.Path.Microbiol.Immunol.Scand.Sect.C.91, 349-354, 1983
497. Johnson, S.M., North, M.E., Asherson, G.L., Allsop, J.,
Watts, R.W.E., Webster, A.D.B.:
Lymphocyte purine 5'-nucleotidase deficiency in primary
hypogammaglobulinaemia
Lancet 1, 168-170, 1977
498. Johnston, R.B., Jr., Keele, B.B., Misra, H.P., Lehmyer,
J.E., Webb, L.S., Baehner, R.L., Rajagopalan, K.V.:
The role of superoxide anion generation in phagocytic
bactericidal activity: studies with normal and chronic
granulomatous disease leukocytes.
J.Clin.Invest.55, 1357-1372, 1975
499. Johnston, R.B., Jr., Altenburger, K.M., Atkinson, A.W.,
Curry, R.H.:
Complement in the new-born infant.
Pediatrics 64, 781-786, 1979
500. Jones, J.F., Minnich, L.M., Lucas, D.O., Langford, M.P.,
Stanton, G.J.:
Does an Interferonopathy underlie a severe combined immuno-
deficiency disease (SCID) syndrome?
In: Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects 19
Hrsg. Wedgewood, R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W.,
Allan R.Liss Inc., New York, 109-114, 1983

501. Jones, M.E.:
Pyrimidine nucleotide biosynthesis in animals: genes, enzymes
and regulation of UMP biosynthesis
Annu.Rev.Biochem.49, 253-279, 1980
502. Jorizzo, J.L., Sams, W.M., Jegasothy, B.V., Olansky, A.J.:
Cimetidine as an immunomodulator: chronic mucocutaneous
candidiasis as a model.
Ann.Int. Med. 92, 192-195, 1980
503. Josephs, S.H., Buckley, R.H.:
Serum IgD concentration in normal infants, children and
adults and in patients with elevated IgE.
J.Pediatr. 96, 417-420, 1980
504. Kagan, E., Maier, G.M.G., Nurse, G.T., Miller, K.,
Rabson, A.R.:
Further evidence for independent segregation of the HLA
system and a structural gene for the sixth component of
complement (C6).
Tissue Antigens 14, 15-21, 1979
505. Kaiserlain, D., Bach, J.F.:
The wasted mutant mouse: A model of ataxia-telangiectasia
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg. Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers
BV, Amsterdam, New York, 157-163, 1984
506. Kaldor, J., Pitt, D.:
Down's syndrome and immunoglobulins
J.Ment.Defic.Res.15, 271, 1971

507. Kamani, N., August, C.S., Douglas, S.D., Burkey, P.A., Etzioni, A., Lischner, H.W.:
Bone marrow transplantation in chronic granulomatous disease.
J.Pediatr. 105, 42-46, 1984
508. Kamin, R.M., Fudenberg, H.H., Douglas, S.D.:
A genetic defect in 'acquired' agammaglobulinemia
Proc.Natl.Acad.Sci.USA 60, 881, 1968
509. Kan, J.W., Dozy, A.M.:
Antenatal diagnosis of sickle-cell anemia by DNA-analysis of
amniotic fluid cells.
Lancet 2, 910-912, 1978
- 509a. Kapoor, N., Kirkpatrick, D., Blaese, R.M., Hilgartner, M.H., Chaganti, R.S.K., Good, R.A., O'Reilly, R.J.:
Reconstitution of normal megakaryocytopoiesis and immunologic
functions in Wiskott-Aldrich syndrome by marrow transplantation
following myeloablation and immunosuppression with busulfan
and cyclophosphamide
Blood, 57, 692-296, 1981
510. Katz, D.H., Hamaoka, T., Newburger, P.E., Benacerraf, B.:
Hapten-specific IgE antibody responses in mice.IV. Evidence for
distinctive sensitivities of IgE and IgG B lymphocytes to the regu-
latory influence of T cells.
J.Immunol.113, 974-983, 1974
511. Kauli, R., Prager-Levin, R., Kaufman, H., Laron, Z.:
Gonadal function in Bloom's syndrome
Clin.Endocrinol.6, 285-289, 1977
512. Kay, J., Smith, C.A., Hanawalt, P.C.:
DNA repair in human cells containing photoadducts of 8-
methoxypsoralen or angelicin
Cancer.Res.40, 696, 1980a

- 512a. Kazy Z., Sztigár, A.M., Báchárev, V.A.:
Közvetlen real-time (ultrahang) kontroll melletti chorion-
biopszia.
Orv.Hetil. 121, 2765-2766, 1980b
513. Kazy, Z., Rozovsky, I.S., Bakharen, V.A.:
Chorion biopsy in early pregnancy: A method of early prenatal
diagnosis for inherited disorders.
Prenat. Diagn. 2, 39-45, 1982
514. Kelley, R., Zackai, E.H., Emanuel, B.S., Kistenmacher,
M., Greenberg, F., Punnett, H.H.:
The association of the Di George anomaly with partial
monosomy of chromosome 22
J.Pediatr. 101, 197-200, 1982
515. Kelley, S., Storm, E., Juckett, D.:
Immunoglobulin M in meningococcemia
N.Y.St.J.Med. 70, 1298-1299, 1970
516. Kelley, W.N., Smith, L.H.:
Hereditary orotic aciduria
In: The metabolic basis of inherited disease
Hrsg.: Stanbury J.B., Wyngaarden, J.B., Frederickson, D.S.,
Mc Graw Hill, New York, 1045-1071, 1978
517. Kelley, W.N.:
Hereditary orotic aciduria
In: The metabolic basis of inherited disease
Hrsg.: Stanbury J.B., Wyngaarden, J.B., Frederickson, D.S.,
Goldstein, J.C., Mc Graw-Hill, New York, 5. Ausgabe, 1202-
1226, 1983
518. Kernbaum, S.:
Agents immunodépresseurs et pouvoir fongicide des poly-
nucléaires neutrophiles humains
Nouv. Rev. Fr. Hématol. 15, 677-681, 1975

519. Kesarwala, H.H., Prasad, R.V.S.K., Szep, R., Oldman, E., Lane, S., Papageorgiou, P.S.:
Transfer factor therapy in hyperimmunoglobulinemia E syndrome.
Clin. Exp. Immunol. 36, 465-472, 1979
520. Keutel, J., Marghescu, S., Teller, W.:
Bloom-Syndrom: Bericht über einen Fall mit dermato-histologischen, endokrinologischen, immunologischen und cytogenetischen Untersuchungen.
Eur.J.Pediatr. 101, 165-180, 1967
521. Khan, A.J., Evans, H.E., Glass, L., Yong, H.S., Almonte, D.:
Defective neutrophil chemotaxis in patients with Down syndrome
J.Pediatr. 87, 87, 1975
522. Khan, A.:
Thymic hormones and immunopeptides
Ann. Allergy 41, 78, 1978
523. Kiessling, R., Klein, E., Pross, H., Wigzell, H.:
"Natural" killer cell in the mouse II. Cytotoxic cells with specificity for mouse Moloney leukemia cells. Characteristics of the killer cells.
Eur.J.Immunol. 5, 117, 1975
524. Kikkawa, Y., Kamimura, K., Hamajima, T., Sekiguchi, T., Kawai, T., Takenaka, M., Tada, T.:
Thymic aplasia with hyper-Ig-E-globulinemia
Pediatrics 51, 690-696, 1973
525. Kirkpatrick, C.H., Chandler, J.W., Schimke, R.N.:
Chronic muco-cutaneous moniliasis with impaired delayed hypersensitivity.
Clin. Exp. Immunol. 6, 375-385, 1970
526. Kirkpatrick, C.H., Rich, R.R., Graw, R.G. Jr., Smith, T.K., Mickenberg, J., Rogentine, G.N.:
Treatment of chronic muco-cutaneous moniliasis by immunologic reconstitution
Clin. Exp. Immunol. 9, 733-748, 1971

527. Kirkpatrick, C.H., Montes, L.F.:
Chronic muco-cutaneous candidiasis
J.Cutan.Pathol. 1, 211, 1974
528. Kitahara, M., Simonian, Y., Eyre, H.J.:
Neutrophil myeloperoxidase: a simple, reproducible technique
to determine activity
J.Lab.Clin.Med. 93, 232, 1979
529. Kitahara, M., Eyre, H.J., Simonian, Y., Atkin, C.L.,
Hasstedt, S.J.:
Hereditary myeloperoxidase deficiency
Blood 57, 888-893, 1981
- 529a. Klebanoff, S.J., Pincus, S.H.:
Hydrogen peroxide utilization in myeloperoxidase-deficient
leukocytes: a possible microbial control mechanism
J.Clin.Invest. 50, 2226, 1971
530. Klebanoff, S.J.:
Estrogen binding by leukocytes during phagocytosis
J.Exp.Med. 145, 983, 1977
531. Klebanoff, S.J., Clark, R.A.:
Myeloperoxidase deficiency
In: The neutrophil: functional and clinical disorders
North Holland Pub. Company, 711-733, 1978
532. Klein, G.:
Lymphoma development in mice and humans: diversity of
initiation is followed by convergent cytogenetic evolution
Proc.Natl.Acad.Sci. USA 76, 2442-2446, 1979
533. Klein, G., Tappeiner, G., Hintner, H., Scholz, S., Wolff, K.:
Systemischer Lupus erythematodes bei hereditärer Defizienz der
vierten Komplementkomponente
Der Hautarzt 35, 27-32, 1984

534. Klein, M., Roder, J., Haliotis, T., Korec, S., Jett, J.R., Herberman, R.B., Katz, P., Fauci, A.S.:
Chédiak-Higashi gene in humans II. The selectivity of the defect in natural killer and antibody - dependent cell mediated cytotoxicity function.
J.Exp.Med. 151, 1049, 1980
535. Klein, R.B., Fischer, T.J., Gard, S.E., Biberstein, M., Rich, K., Stiehm, R.E.:
Decreased mononuclear and polymorphonuclear chemotaxis in human newborn infants and young children.
Pediatrics 60, 467, 1977
536. Knutsen, A.P., Rosse, W.F., Kinney, T.R., Buckley, R.H.:
Immunologic studies before and after splenectomy in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome
J.Clin.Immunol.1, 13, 1981
537. Kobayashi, K., Fujita, K., Okino, F., Kajū, T.:
An abnormality of neutrophil adhesion: autosomal recessive inheritance associated with missing neutrophil glycoproteins
Pediatrics 73, 606-610, 1984
538. Kobayashi, Y., Amano, D., Ueda, K., Kagasaki, Y., Usui, T.:
Treatment of seven cases of chronic granulomatous disease with Sulfamethoxazole-Trimethoprim (SMX-TMP)
Eur.J.Pediatr. 127, 247-254, 1978
539. Koch, C., Søgaard, H., Christensen, M.F.:
Inheritance of chronic granulomatous disease in females.
Acta.Pædiatr.Scand. 62, 659, 1973

540. Koch, C., Andersen, V., Faber, V., Friis, B., Pedersen, F.K., Platz, P.:
Registration of primary Immunodeficiencies
Ugeskrift for Laeger 143, 2479-2484, 1981
541. Kohler, P.:
Maturation of the human complement system I. Onset time and sites of fetal C1q, C4, C3 and C5 synthesis
J.Clin.Invest. 52, 671-677, 1973
542. Koistinen, J.:
Selective IgA deficiency in blood donors
Vox Sang. 29, 192-202, 1975
543. Komiyama, A., Morosawa, H., Hanamura, K., Miyagawa, Y., Akabane, T.:
Defective neutrophil chemotaxis, hyperimmunoglobulinemia E, and impaired cellular immunity in a child with recurrent pyogenic infections and chronic eczema.
Acta Haematol.Jap. 40, 513-518, 1977
544. Kouvalainen, K., Puukka, R., Puukka, M., Perkkilä, L.:
Purine metabolism of erythrocytes and lymphocytes in Down's Syndrome
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg. Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, New York, 57-58, 1984
545. Kraemer, K.H.:
Progressive degenerative diseases associated with defective DNA repair: xeroderma pigmentosum and ataxia-telangiectasia.
In: DNA Repair Processes
Hrsg.: Nichols, W.W. and Murphy, D.G., Symposia Specialists Press, Miami, FL, 37-71, 1977

546. Kraemer, M.J., Ochs, H.D., Klebanoff, S.J., Altman, L.C.,
Wedgwood, R.J.:
The inheritance of Job syndrome
Clin.Res.29, 122A, 1981
547. Kragballe, K., Borregaard, N., Brandrup, F., Koch, C.,
Johansen, K.S.:
Relation of monocyte and neutrophil oxidative metabolism to
skin and oral lesions in carriers of chronic granulomatous disease
Clin.Exp.Immunol. 43, 390-398, 1981
548. Kram, D., Schneider, E.L., Senuela, G.C., Nakanishi, Y.:
Spontaneous and Mitomycin C-induced sister chromatid exchanges
Mutat.Res.60, 339-347, 1979
549. Krantman, H.J., Stiehm, E.R., Stevens, D.H., Saxon, A.,
Seeger, R.C.:
Abnormal B-cell differentiation and variable increased T-cell
suppression in immunodeficiency with hyper-IgM.
Clin.Exp.Immunol.40, 147-156, 1980
550. Kredich, N.M., Hersfield, M.S.:
S-adenosyl homocysteine toxicity in normal and adenosine
kinase-deficient lymphoblasts of known origin.
Proc.Natl.Acad.Sci.USA 76, 2450-2454, 1976
551. Kredich, N.M., Martin, D.W.Jr.:
Role of S-adenosyl-homocysteine in adenosine-mediated toxicity
in cultured mouse T lymphoma cells
Cell 12, 931-938, 1977
552. Krepinsky, A.B., Heddle, J.A., German, J.:
Sensitivity of Bloom's syndrome lymphocytes to ethyl-methanesul-
fonate
Hum.Genet.50, 151-156, 1979

553. Krieger, G., Keller, P., Burkert, M.:
Antikörpermangelsyndrom vom common variable type mit
intestinaler lymphatischer Hyperplasie und sekundärem Magen-
karzinom.
Schweiz. Med.Wschr. 110, 736-741, 1980
554. Krieger, J., Evans, G.W.:
Acrodermatitis enteropathica without hypozincemia: Therapeutic
effect of a pancreatic enzyme preparation due to a zinc-binding
ligand.
J.Pediatr. 96, 32, 1980
555. Krishnan, E.U., Wegner, K., Gang, S.K.:
Congenital hypoplastic anemia terminating in acute promyelocytic
leukemia
Pediatrics 61, 898, 1978
556. Kuis, W., Roord, J.J., Zegers, B.J.M., Schuurman, R.K.B.,
Heijnen, C.J., Baldwin, W.M., Goulmy, E., Claas, F., van de
Griend, R.J., Rijkers, G.T., van Rood, J.J., Vossen, J.M.,
Ballieux, R.E., Stoop, J.W.:
Clinical and immunological studies in a patient with the "bare lympho-
cyte syndrome"
In: Bone marrow transplantation in Europe II
Hrsg. Touraine J.L., Gluckman, E., Griscelli, C., Excerpta
Medica Amsterdam, Oxford, Princeton, 201-208, 1981
557. Kuhn, E.M., Therman, E.:
No increased chromosome breakage in three Bloom's syndrome
heterozygotes
J.Med.Genet. 16, 219-222, 1979
- 557a. Kullander, S., Sandahl, B.:
Fetal chromosome analysis after transcervical placental biopsies
during pregnancy.
Acta.Obstet.Gynaecol. Scand. 52, 355-359, 1973

558. Kuramoto, A., Steiner, M., Baldini, M.G.:
Lack of platelet response to stimulation in the Wiskott-Aldrich
syndrome
N.Engl.J.Med.282, 475, 1970
559. Kwitko, A.O., Roberts-Thomson, P.J., Shearman, D.J.C.:
Low molecular weight IgM in selective IgA deficiency
Clin.Exp.Immunol. 50, 198-202, 1982
560. Kyong, C.U., Virella, D., Fudenberg, H.H., Darby, P.C.:
X-linked immunodeficiency with increased IgM. Clinical,ethnic
and Immunologic heterogeneity
Pediatr.Res.12, 1024-1026, 1978
561. Lachmann, P.J., Hobart, M.J., Woo, P.:
Combined genetic deficiency of C6 and C7 in man
Clin.Exp.Immunol.33, 193-203, 1978
562. Lachmann, P., Rosen, F.S.:
Genetic defects of complement in man
Springer Semin.Immunopathol. 1, 339-353, 1978
563. Lamb, M.P.:
Gangrene of a fetal limb due to amniocentesis
Br. J.Obstet,Gynaecol.82, 829, 1975
564. Landau, J.W., Sasaki, M.S., Newcomer, V.D., Norman, A.:
Bloom's syndrome of teleangiectatic erythema and growth retardation
Arch.Dermatol.94, 687-694, 1966
565. Lapointe, N., Pawha, S.:
Thymic agenesis
In: Birth defects: Atlas and compendium
Hrsg.: Bergsma, D., William & Wilkins, Baltimore, 1018, 1978

566. Larrocha, C., Fernández de Castro, M., Fontan, G., Viloria, A.,
Fernández-Chacón, J.L., Jiménez, C.:
Hereditary myeloperoxidase deficiency:
Study of 12 cases. *Scand.J.Haematol.* 29, 389-397, 1982
567. Lawlor, G.J.Jr., Ammann, A.J., Wright, W.C.Jr., La Franchi,
S.H., Bilstrom, D., Stiehm, E.R.:
The syndrome of cellular immunodeficiency with immunoglobulins
J.Pediatr. 84, 183-192, 1974
568. Lawton, A.R., Royal, S.A., Self, S., Cooper, M.D.:
IgA determinants on B-lymphocytes in patients with deficiency
of circulating IgA
J.Lab.Clin.Med. 80, 26, 1972
569. Ledbetter, D.H., Riccardi, V.M., Airhart, S.D., Strobel,
R.J., Keenan, B.S., Crawford, J.D.:
Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi-
Syndrome.
N.Engl.J.Med. 304, 325-329, 1981
570. Lee, C.H., Evans, S.P., Rozenberg, M.C., Baguana, A.S.,
Ziegler, J.B., Van der Weyden, M.B.:
In vitro platelet abnormality in adenosine deaminase deficiency
and severe combined immunodeficiency
Blood 53, 465, 1979
571. Lee, S.L., Wallace, S.L., Barone, R., Blum, L., Chase, P.H.:
Familial deficiency of two subunits of the first component of complement
Arthr. Rheum. 21, 958-967, 1978
572. Lee, T.J., Utsinger, P.D., Snyderman, R., Yount, W.J.,
Sparling, P.F.:
Familial deficiency of the seventh component of complement
associated with recurrent bacteremic infections due to neisseria.
J.Infect. Dis. 138, 359-368, 1978

573. Lee, T.J., Snyderman, R., Patterson, J., Rauchbach, A.G., Folds, J.D., Yount, W.J.:
Neisseria meningitidis bacteriemia in association with deficiency of the sixth component of complement.
Infect.Immun.24,655-660, 1979
574. Lehner, T., Wilton, J.M.A., Ivanyi, L.:
Immunodeficiencies in chronic mucocutaneous candidosis.
Immunology 22, 775, 1972
575. Lehnert, W., Niederhoff, H., Junker, A., Saule, H., Frasch, W.:
A case of biotin-responsive 3-methylcrotonylglycin- and 3-hydroxyisovaleric aciduria.
Europ.J.Pediatr.132, 107-114, 1979
576. Lehrer, R.I.:
Antifungal effects of peroxidase systems
J.Bacteriol.99, 361-365, 1969
577. Lehrer, R.I., Cline, M.J.:
Leukocyte myeloperoxidase deficiency and disseminated candidiasis: The role of myeloperoxidase in resistance to candida infection.
J.Clin.Invest. 48, 1478-1488, 1969
578. Leung, D.Y.M., Rosen, F.S., Geha, R.S.:
Disorders of immunoglobulin-antibody system
In: Primary and Secondary Immunodeficiency Disorders
Hrsg.: Chandra R.K., Churchill Livingstone Edinburgh, London, Melbourne, New York, 44-61, 1983
579. Levin, A.S., Spitler, L.E., Stites, D.P., Fudenberg, H.H.:
Wiskott-Aldrich syndrome, a genetically determined cellular immunologic deficiency: clinical and laboratory responses to therapy with transfer factor.
Proc.Natl.Acad.Sci USA, 67, 821-828, 1970

580. Levin, S., Perlov, S.:
Ataxia-telangiectasia in Israel with observations in its relationship to malignant disease.
Isr.J.Med.Sci.12, 1535-1541, 1971
581. Levin, S., Niv, E., Mogilner, B.M.:
T-system immune-deficiency in Down's syndrome
Pediatrics 56, 123, 1975
582. Levin, S., Schlesinger, M., Handzel, Z., Hahn, T., Altman, Y., Czernobilsky, B., Boss, J.:
Thymic deficiency in Down's syndrome
Pediatrics 63, 80, 1979
583. Levinsky, R.J., Linch, D.C., Beverly, C.L., Rodeck, C.:
Prenatal exclusion of severe combined immunodeficiency
Arch.Dis.Child.57, 958-960, 1982
584. Levinsky, R.J., Harvey, B.A.M., Rodeck, C.H., Soothill, J.F.:
Phorbol myristate acetate stimulated NBT test: a simple method suitable for antenatal diagnosis of chronic granulomatous disease
Clin.exp.Immunol. 54, 595-598, 1983
585. Levinsky, R.J., Tiedeman, K.:
Successful bone-marrow transplantation for reticular dysgenesis
Lancet 1, 671-673, 1983
586. Levinsky, R.J., Morgan, G., Davies, E.G., Sieff, C., Chessells J.M.C., Linch, D.C., Hale, G., Waldmann, H.:
Mismatched bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency: the great Ormond Street experience.
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg.: Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, New York, 393-399, 1984

587. Levitt, D., Cooper, M.D.:
IgM Production: Normal development and selective deficiency
In: Primary Immunodeficiencies. Inerm Symposium No.16
Hrsg.: Seligman, M., Hitzig, W.H., Elsevier/North Holland,
Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 3-11, 1980
588. Levitt, D., Cooper, M.D.:
Immunoregulatory defects in a family with selective IgA deficiency
J.Pediatr.98, 52-58, 1981
- 588a. Levitt, D., Haber, P., Rich, K., Cooper, M.:
Hyper-Ig M Immunodeficiency. A primary dysfunction of B
lymphocyte isotype switching
J.Clin.Invest.72, 1650-1657, 1983
589. Lew, P.D., Southwick, F.S., Stossel, T.P., Within, J.C.,
Simons, E., Cohen, H.J.:
A variant of chronic granulomatous disease: Deficient oxidative
metabolism due to a low-affinity NADPH oxidase.
N.Engl.J.Med.305, 1329, 1981
590. Lilford, R., Maxwell, D., Coleman, D., Czepulkowski, B.,
Heaton, D.:
Diagnosis four hours after chorion biopsy of female fetus in
pregnancy at risk of Duchenne Muscular Dystrophy
Lancet 2, 1491, 1983
591. Linch, D.C., Beverley, P.C.L., Levinsky, R.J., Rodeck, C.H.:
Phenotypic analysis of fetal blood leucocytes: Potential for an-
fenatal diagnosis of immunodeficiency disorders.
Prenat. Diagn. 2, 211-218, 1982a
592. Linch, D.C., Knott, L.J., Rodeck, C.M., Huehns, E.R.:
Studies of circulating haemopoietic progenitor cells in human
fetal blood.
Blood 59, 976-979, 1982b
593. Linch, D.C., Levinsky, R.J.:
Prenatal diagnosis of immunodeficiency disorders
Br.Med.Bull.39, 399-404, 1983

594. Linch, D.C., Rodeck, C.H., Simmonds, H.A., Levinsky, R.J.:
Prenatal diagnosis of severe combined immunodeficiency
In: Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects 19
Hrsg.: Wedgewood, R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W., Allan
R.Liss Inc., New York, 121-123, 1983
595. Linch, D.C., Levinsky, R.J., Rodeck, C.H., MacLennan, K.A.
Simmonds, H.A.:
Prenatal diagnosis of three cases of severe combined immuno-
deficiency: severe T-cell deficiency during the first half of
gestation in fetuses with adenosine deaminase deficiency.
Clin.exp.Immunol.56, 223-232, 1984
596. Lindsay, J.R., Hinojosa, R.:
Ear anomalies associated with renal dysplasia and immunodeficiency
disease
Ann.Otol.Rhinol.Laryngol 87, 10-17, 1978
597. Lindsten, T., Seeley, J.K., Ballow, M., Sakamoto, K., Saint
Onge, S., Yetz, J., Aman, P., Purtilo, D.T.:
Immunodeficiency in the X-linked lymphoproliferative syndrome:II
Immunoregulatory T-cell defects.
J.Immunol.129, 2536-3540, 1982
598. Lint, T.F., Zeltz, J.H., Gewurz, H.:
Inherited deficiency of the ninth component of complement in man.
J.Immunol.125, 2252-2257, 1980
599. Lippi, U., Cappelletti, P., Schinella, M.:
I deficit di mieloperossidasi
Piccin Edidore, Padova, 1983

600. Lippi, U., Cappelletti, P., Schinella, M.:
Catalytic activity of neutrophil and eosinophil peroxidase. Cyto-
chemical and biochemical study in total hereditary myeloperoxidase
deficiency
Nouv. Rev. Fr. Hematol. 26, 35-38, 1984
601. Lippmann, A.:
Consequences of chorionic biopsy
N.Engl.J.Med. 310, 1121, 1984
602. Lisowska-Grospierre, B., Durandy, A., Virelizier, J.L.,
Fischer, A., Griscelli, C.:
Combined immunodeficiency with defective expression of HLA:
modulation of an abnormal HLA-synthesis and functional studies
In: Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects 19
Hrsg.: Wedgewood, R.J., Rosen, F.S., Paul N.W., Allan T.
Liss. Inc., New York, 87-91, 1983
603. Little, P.F.R.:
DNA analysis and the antenatal diagnosis of haemoglobinopathies
Genet.Eng.1, 61-102, 1980
604. Littman, B.H., Rocklin, R.E., Parkman, R., David, J.R.:
Transfer factor treatment of chronic muco-cutaneous candidiasis.
Requirement for donor reactivity to candida antigen.
Clin.Immunol.Immunopathol.9, 97-110, 1978
605. Litwin, S.D.:
Immunodeficiency with thymoma: failure to induce Ig production in
immunodeficiency lymphocytes cocultured with normal T-cells
J.Immunol.122, 728-732, 1979

606. Loeffler, F.E.:
Chorionic villus biopsy
Br. J. Hosp. Med., Jun. 1984, 418-420, 1984
607. Lombeck, J., Schnippering, H.G., Kasperek, K., Ritzl, F.,
Kästner, H., Feinendegen, L.E., Bremer, H.J.:
Acrodermatitis enteropathica - eine Zinkstoffwechselstörung
mit Zinkmalabsorption
Z. Kinderheilk. 120, 181-189, 1975
608. Loos, M., Lawell, A.-B., Sjöholm, A.G., Martensson, U.,
Berkel, J.:
Immunochemical and functional analyses of a complete C1q
deficiency in man. Evidence, that C1n and C1s are in the native
form and that they reassociate with purified C1q to form macro-
molecular C1.
J. Immunol. 124, 59-63, 1980
609. Lopes, J., Zucker-Franklin, D., Silber, R.:
Heterogeneity of 5'-nucleotidase activity in lymphocytes in
chronic lymphocytic leukemia
J. Clin. Invest. 52, 1297-1300, 1973
610. Lopez, C., Kirkpatrick, D., Sorell, M., O'Reilly, R.J., Ching, C.:
Association between pretransplant natural kill and graft-versus-
host disease after stem-cell transplantation.
Lancet 2, 1103-1106, 1979
611. Lum, L.G., Tubergen, D.G., Corash, L., Blaese, R.M.:
Splenectomy in the management of the thrombocytopenia of the
Wiskott-Aldrich syndrome
N. Engl. J. Med. 302, 892-896, 1980

612. Lux, S.E., Johnston, R.B., August, C.S., Say, B., Penchaszadeh, V.B., Rosen, F.S., McKusick, V.A.:
Chronic neutropenia and abnormal cellular immunity in cartilage-hair hypoplasia.
N.Engl.J.Med. 282, 231-236, 1970
613. Luzi, G., Businco, L., Aiuti, F.:
A national registry for primary immunodeficiency syndromes in Italy. A report for the period 1972-1982.
In: Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects 19
Hrsg.: Wedgewood, R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W., Allan R.
Liss Inc., New York, 161-163, 1983
614. Lyon, M.F.:
X-chromosome inactivation and developmental patterns in mammals
Biol.Rev.46, 1, 1972
615. Mackie, R.M., Alcorn, M.J., Stevenson, R.D., Cochran, T.,
McSween, R.N.M.:
Wiskott-Aldrich-syndrome with partial response to transfer factor
Br.J.Dermatol.98, 567-571, 1978
616. Maize, J.C., Lynch, P.J.:
Chronic mucocutaneous candidiasis of the adult.
Arch.Dermatol. 105, 96, 1972
617. Malcolm, A.D.B.:
The use of restriction enzymes in genetic engineering.
Genet.Eng.2, 129-173, 1981
618. Malech, H.L., Root, R.K., Gallin, J.I.:
Structural analysis of human neutrophil migration. Centriole, microtubule, and microfilament orientation and function during chemotaxis.
J.Cell.Biol. 75, 666, 1977

619. Mamoney, M.J., Hobbins, J.C.:
Diagnosis of neural tube defects by direct fetoscopy
In: Proceedings of the first Scarborough Conference: Screening
for neural tube defects in the United States
Pilot Press, Portland, Maine, 108-120, 1977
620. Mannhalter, J.W., Zlabinger, J., Eibel, M.M.:
Defective macrophage-T-cell interaction in common varied
immunodeficiency
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg. Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers
BV, Amsterdam, New York, 147-154, 1984
621. Marandian, M.H., Behvad, A., Lessani, M., Djafarian, M.:
Syndrome de Bloom et mal de Pott chez un garçon de 15 ans.
Pediatrie 32, 267-273, 1977
622. Marmon, L.M., Balsara, R.K., Chen, R., Dunn, J.M.:
Congenital cardiac anomalies associated with the DiGeorge
syndrome: A neonatal experience.
Ann. Thorac. Surg. 38, 146-150, 1984
623. Marsh, W.L., Uretsky, S.C., Douglas, S.D.:
Antigens of the Kell blood group system on neutrophils and mono-
cytes. Their relation to chronic granulomatous disease.
J. Pediatr. 87, 1117-1120, 1975
624. Marshall, W.H., Allerdice, P.W., Edstrom, H.W., Newton, R.M.,
Pike, E.:
Reversible dysfunction of T-lymphocytes in common variable immuno-
deficiency.
Can. Med. Assoc. J. 116, 1257-1260, 1977

625. Martensson, L., Fudenberg, H.H.:
G m genes and γ -globulin synthesis in the human fetus.
J.Immunol. 94, 514, 1965
626. Matsumoto S., Watanabe, T., Chiba, S., Abo, W., Nakao, T.:
Oral administration of secretory IgA and its clinical significance
In: Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects 19
Hrsg. Wedgewood, R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W., Allan R.
Liss. Inc., New York, 229-237, 1983
627. Matthay, K.K., Golbus, M.S., Wara, D.W., Mentzer, W.C.:
Prenatal diagnosis of chronic granulomatous disease
Am.J.Med.Genet.17, 731- 739, 1984
628. Mawhinney, H., Killen, M., Fleming, W.A., Roy, A.D.:
The hyperimmunoglobulin E syndrome- A neutrophil chemotactic
defect reversible by histamine H2 receptor blockade?
Clin.Immunol.Immunopathol 17, 483, 1980
629. Mc Clard, R.W., Black, M.J., Livingstone, L.R., Jones, M.E.:
Isolation and initial chracterization of the single polypeptide
that synthesizes uridine-5'-phosphate from orotate in Ehrlich
ascites carcinoma: Purification by tandem affinity chromatography
of uridine-5'-monophosphate synthase.
Biochemistry 19, 4699, 1980
630. Mc Clard, R.W., Black, M.J., Jones, M.E., Young, S.R.,
Berkowitz, G.P.:
Neonatal diagnosis of orotic aciduria: An experience with one
family.
J.Pediatr.102, 8588, 1983
631. McFarlin, D.E., Strober, W., Waldmann, T.A.:
Ataxia teleangiectasia
Medicine 51, 281-314, 1972

632. McIntosh, S., Breg,W.R., Lubinciecki, A.S.:
Fanconi's anemia - the preanemic phase
Am.J.Pediatr.Hematol/Oncol.1, 107-110, 1979
633. McKenzie, I.Z., Lindenbaum, R.H., Patel, C., Clarke, G.,
Crocker, M., Jonasson, J.A.:
Prenatal diagnosis of an unbalanced chromosome translocation
identified by direct karyotyping of chorionic biopsy
Lancet 2, 1426-1427, 1983
634. McKusick, V.A., Cross, H.E.:
Ataxia-telangiectasia and Swiss-type agammaglobulinemia
JAMA 195, 739-741, 1966
635. McLean, R.H., Weinstein, A., Chapitis, J., Lowenstein, M.,
Rothfield, N.:
Familial partial deficiency of the third component of complement
(C3)and the hypocomplementemic cutaneous vasculitis syndrome.
Am.J.Med.68, 549-558, 1980
636. McNay, M.B., Whitfield, C.R.:
Amniocentesis
Brit.J.Hosp.Med.June 1984, 406-416, 1984
637. Mc Roberts, J.A., Martin, D.W.Jr.:
Submolecular characterization of a mutant purine-nucleoside
phosphorylase
J.Biol.Chem.255, 5605, 1980
638. Mellor, D.H.:
Virus infections of the central nervous system in children
with primary immune deficiency disorders
Dev.Med.Child.Neurol.23, 807-810, 1981
- 638a. Mensink, E.J., Schot, J.D., Tippet, P.O.H.J., Schuurman, R.K.:
X-linked agammaglobulinemia and the red blood cell determinants
Xg and 12E7 are not closely linked
Hum.Genet. 68, 303-309, 1984

639. Meuwissen, H.J., Pollara, B., Pickering, R.J.:
Combined immunodeficiency disease associated with adenosine
deaminase deficiency.
J.Pediatr.86, 169, 1975
640. Meuwissen, H.J., Pollara, B.:
Combined immunodeficiency and inborn errors of purine metabolism.
Blut 37, 173-181, 1978
- 640a. Meuwissen, H.J., Kieserman, M.A., Taft, E.G., Pollara, B.,
Pickering, R.:
Marrow transplantation in Wiskott-Aldrich-Syndrome: T cell
engraftment with cyclophosphamide, complete engraftment with
total body irradiation
Pediatr. Res. 12, 483, 1978
641. Meyers, P.A., Carmel, R.:
Hereditary Transcobalamin II deficiency with subnormal serum
cobalamin levels
Pediatrics 5, 866-871, 1984
642. Migler, R., De Chatelet, L.R.:
Human eosinophilic peroxidase: biochemical characterization
Biochem.Med.19, 16-26, 1978
643. Miller, G.C., Say, B.:
Immunodeficiency in children with severe craniofacial anomalies.
Southern Med.J. 75, 14-19, 1982
644. Mills, E.L., Rholl, K.S., Quite, P.G.:
Luminol-amplified chemiluminescence: A sensitive method for
detecting carrier state in chronic granulomatous disease.
J.Clin.Invest.66, 332-340, 1980
645. Mills, E.L., Quite, P.G.:
Inheritance of chronic granulomatous disease.
In: Advances in host defense mechanisms, 3
Hrsg.: Gallin, J., Fauci, A.S., Raven Press, New York, 1983

646. Minta, J.O., Urowitz, H.B., Gladmann, D.D., Irizawa, T., Biggar, W.D.:
Selective deficiency of the fourth component of complement in a patient with systemic lupus erythematosus (SLE): Immunochemical and biological studies.
Clin.Exp.Immunol. 45, 72-80, 1980
647. Mitchell, B.S., Mejias, E., Dadonna, P.E., Kelley, W.N.:
Purinogenic immunodeficiency diseases: Selective toxicity of deoxyribonucleosides for T cells.
Proc.Natl.Acad.Sci,USA 75, 5011, 1978
648. Mitchell, B.S., Kelley, W.N.:
Purinogenic immunodeficiency diseases: Clinical features and molecular mechanisms.
Ann.Int.Med. 92, 826-831, 1980
649. Mitsuya, H., Tomino, S., Hisamitsu, S., Kishimoto, S.:
Evidence for the failure of IgA specific helper activity in a patient with immunodeficiency with hyper-IgM
J.Clin.Lab.Immunol. 2, 337-342, 1979
650. Mittal, K.K., Wolski, K.P., Lim, D., Gewurz, A., Gewurz, H., Schmid, F.R.:
Genetic independence between the HLA system and deficits in the first and sixth component of complement.
Tissue Antigens 7, 97-104, 1976
651. Miyazaki, S., Shin, H., Goya, N., Nakagawara, A.:
Identification of a carrier mother of a female patient with chronic granulomatous disease.
N.Engl.J.Med. 300, 178, 1976
652. Modell, B.:
Chorionic villus sampling. Evaluating safety and efficacy.
Lancet 1, 735-740, 1985
653. Montes, L.F., Ceballos, R., Cooper, M.D., Bradley, M.N., Bockman, D.E.:
Chronic mucocutaneous candidiasis, myositis and thymoma.
JAMA 222, 1619-1623, 1972

654. Moosmann, K., Bojanovsky, A.:
Rezidivierende Candidosis bei Myeloperoxydase Mangel.
Monatsschr.Kinderheilkd.123, 408-409, 1975
655. Morell, A., Skvaril, F., Hitzig, W.H., Barandun, S.:
IgG subclasses: Development of the serum concentrations in
normal infants and children
J.Pediatr. 80, 960, 1972
656. Morell, A., Skvaril, F.:
Struktur und biologische Eigenschaften von Immunglobulinen
und γ -Globulin-Präparaten,II. Eigenschaften von γ -Globulin-
Präparaten.
Schweiz.Med.Wochenschr.110, 80-85, 1980
657. Morell, A., Skvaril, F., Imbach, P., Bussel, J., Barandun, S.:
IgG subclasses in idiopathic thrombocytopenic purpura.
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg. Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers BV,
Amsterdam, New York, 253-255, 1984
658. Morito, T., Bankhurst, A.D., Williams, R.C.:
Studies of T-and B-cell interactions in adult patients with combined
immunodeficiency.
J.Clin.Invest. 65, 422, 1980
659. Mortimer, P.S., Gough, P., Newbold, P.C.H., Dawber, R.P.R.,
Ryan, T.J.:
Acrodermatitis enteropathica
J.R. Soc. Med. 77, 67-68, 1984

660. Munnich, A., Saudubray, J.M., Carré, G., Coudé, F.X., Ogier, H., Charpentier, C., Frézal, J.:
Defective biotin absorption in multiple carboxylase deficiency
Lancet 2, 263, 1981
661. Murken, J.D.:
Der Chorionbiopsie wird eine große Zukunft prophezeit.
Selecta 29, 2491, 1984
662. Murphree, J.P., Painter, R.B.:
Complementation of the defects in DNA synthesis in irradiated
and unirradiated ataxia telangiectasia cells.
Proc.Natl.Acad.Sci. USA 79, 1960-1963, 1982
663. Murphy, S., Oski, F.A., Naiman, J.L., Lusch, C.J., Goldberg, S., Gardner, F.H.:
Platelet size and kinetics in hereditary and acquired thrombocytopenia.
N.Engl.J.Med. 286, 499, 1972
664. Murphy, A.P.N., Mistry, S.P.:
In vitro synthesis of propionyl-CoA holo-carboxylase by a
partially purified mitochondrial preparation from biotin-deficient
chicken liver.
Can.J.Biochem. 52, 800-803, 1974
665. Nahmias, A.J., Griffith, D., Salsbury, C., Yoshida, K.:
Thymic aplasia with lymphopenia, plasma cells and normal immunoglobulins relation to measles virus infection.
JAMA, 201, 729, 1967
666. Nakagawara, A., Nabi, B.Z.F., Minakami, S.:
An improved procedure for the diagnosis of chronic granulomatous
disease using concavalin A and oxytchalin E.
Clin.Chim.Acta 74, 173-176, 1977

667. Natarajan, A.T., Meijers, M., Zeeland van A.A., Simons, J.W.I.M.:
Attempts to detect ataxia telangiectasia (AT) heterozygotes by cyto-
genetical techniques
Cytogenet.Cell.Genet. 33, 145-151, 1982
668. Nathan, D.G.:
Splenectomy in the Wiskott-Aldrich syndrome
N.Engl.J.Med. 302, 916, 1980
669. Natvig, J.B., Harboe, M., Fausa, O., Tviet, A.:
Family studies in individual with selective absence of α -A-globulin
Clin.exp.Immunol.8, 229-236, 1971
670. Neimann, N., Najean, Y., Scialom, C., Boulard, M., Pierson, M.,
Bernard, J.:
Étude d'un cas d'anémie mégalo-blastique de l'enfant avec
excrétion anormale d'acide orotique.
Nouv.Rev.Fr.Hematol.5, 445-458, 1965
671. Nelson, C.E., Dahl, M.V., Goltz, R.W.:
Arcuate dermal erythema in a carrier of chronic granulomatous
disease.
Arch.Derm.113, 789-800, 1977
672. Nerl, C., Grosse-Wilde, H., Valet, G.:
Association of low C2 and C4 serum levels with the HLA-DW2 allele
in healthy individuals.
J.Exp.Med.148, 704-713, 1978
673. Newburger, P.E., Cohen, H.J., Rothchild, S.B., Hobbins,
J.C., Malawista, S.E., Mahoney, M.J.:
Prenatal diagnosis of chronic granulomatous disease.
N.Engl.J.Med.300, 178-181, 1979

674. Newburger, P.E.:
Superoxide generation by human fetal granulocytes.
Pediatr.Res.16, 373, 1982
675. Nezelof, C., Jammet, M.L., Lortholary, P., Labrune, B.,
Lamy, M.:
L'hypoplasie hereditaire du thymus: Sa place et sa responsabilité
dans une observation d'aplasie lymphocytaire, normoplasmocytaire
et normoglobulinémique du nourrisson.
Arch.Fr.Pediatr.21, 897, 1964
676. Niazi, M., Coleman, D.V., Loeffler, F.E.:
Trophoblast sampling in early pregnancy. Culture of rapidly
dividing cells from immature placental villi.
Br. J.Obstet.Gynaecol. 88, 1081-1085
677. Nicolaidis, R., Rodeck, C.H.:
Fetoscopy
Br. J.Hosp.Med.June, 396-405, 1984
678. Niebrugge, D.J., Benjamin, D.R., Christie, D., Scott, C.R.:
Hereditary transcobalamin II deficiency presenting as red blood
cell hypoplasia.
J.Pediatr. 101, 732-735, 1982
679. Nordan, U.Z., Humbert, J.R., MacGillivray, M.H., Fitzpatrick, J.E.:
Fanconi's anemia with growth hormone deficiency.
Am.J.Dis.Child.133, 291 -293, 1979
680. Nurmi, T., Uhari, M., Linna, S.L., Herva, R., Tiilikainen, A.,
Kouvalainen, K.:
Immunodeficiency associated with a deletion in the short arm of
the X-chromosome
Clin.exp.Immunol.45, 107-112, 1981

681. Nurmi, T., Huttunen, K., Lassila, O., Henttonen, M., Säkkinen, A., Linna, S.L., Tiilikainen, A.:
Natural killer cell function in trisomy-21 (Down's syndrome)
Clin.exp.Immunol.47, 735-741, 1982a
682. Nurmi, T., Uhari, M., Sirkka-Liisa, L., Silvennoinen-Kassinen, S., Koskela, M., Kiuttu, J., Tiilikainen, A.:
Immune function in patients with chromosome deletions
Clin.exp.Immunol.48, 179-185, 1982b
683. Nydegger, U.E. (Hrsg.)
Immunochemotherapy. A guide to immunoglobulin prophylaxis and therapy.
Academic Press, London, New York, 1981
684. Ochs, H.D., Igo, R.P.:
The NBT slide test: A simple screening method for detecting chronic granulomatous disease and female carriers.
J.Pediatr. 83, 77-82, 1973
685. Ochs, H.D., Mease, P.J., Wedgwood, J., Fischer, S.H.:
Generalized ECHO-11 virus infection in X-linked agammaglobulinemia: Successful treatment with large doses of modified gammaglobulin given intravenously
In: Primary Immunodeficiencies. Intern Symposium No.16
Hrsg.: Seligman, M., Hitzig, W.H., Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 513-514, 1980a
686. Ochs, H.D., Slichter, S.J., Harker, L.A., Von Behrens, W.E., Clark, R.A., Wedgwood, R.J.:
The Wiskott-Aldrich syndrome: studies of lymphocytes, granulocytes and platelets.
Blood 55, 243-252, 1980b

687. Ochs, H.D., Wedgwood, R.J.:
Disorders of the B cell system
In: Immunologic disorders in infants and children
Hrsg. Stiehm, E.R., Fulginiti, V.A., Saunders, W.B.,
Philadelphia, 2. Auflage, 239-259, 1980c
- 687a. Ochs, H.D., Lum, L.G., Johnson, F.L., Schiffman, G.,
Wedgewood, R.J., Storb, R.:
Bone marrow transplantation in the Wiskott-Aldrich syndrome
Transplantation 34, 284, 1982
688. Ochs, H.D., Kraemer, M.J., Lindgren, C.G., Furukawa, C.T.,
Wedgwood, R.J.:
Immune regulation in the hyper-IgE/Job syndrome
In: Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects 19
Hrsg. Wedgwood, R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W., Allan
R. Liss Inc., New York, 57-61, 1983a
689. Ochs, H.D., Sullivan, J.L., Wedgwood, R.J., Seeley, K.J.,
Sakamoto, K., Purtilo, D.T.:
X-linked lymphoproliferative syndrome. Abnormal antibody
responses to bacteriophage ϕ X174
In: Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects 19
Hrsg. Wedgwood, R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W., Allan
R. Liss Inc., New York, 321-323, 1983b
690. Ochs, U.H., Chen, S.H., Ochs, H.D., Osborne, W.R., Scott, C.R.:
Purine nucleoside phosphorylase deficiency: a molecular model for
selective loss of T cell function
J. Immunol. 122, 2425-2429, 1979
691. Old, J.M., Ward, R.M.T., Karagözü, F., Petrou, M., Modell,
B., Weatherhall, D.J.:
First trimester fetal diagnosis for haemoglobinopathies: three
cases
Lancet 2, 1413-1416, 1982
692. Olholm-Larsen, P.:
Untreated acrodermatitis enteropathica in adults
Dermatologica 156, 155, 1978

693. Oliver, J.M., Zurier, R.B.:
Correction of characteristic abnormalities of microtubule function
and granule morphology in Chediak-Higashi Syndrome with
cholinergic agonists
J.Clin.Invest. 57, 1239-1247, 1976
694. Olsson, I., Olofsson, T., Odeberg, H.:
Myeloperoxidase-mediated iodination in granulocytes
Scand.J.Haematol. 9, 483-491, 1972
695. Olving, J.H., Olaisen, B., Telsberg, P., Gedde-Dahl, T.Jr.,
Thorsby, E.:
Nonlinkage between C6 and chromosome 6 markers
Hum.Genet. 37, 125-129, 1977
696. Olving, J.H., Olaisen, B., Gedde-Dahl, T.Jr., Teisberg, P.:
Genetic linkage relations of the sixth component of complement
(C6)
Hum.Genet. 46, 181-192, 1979
697. Omenn, G.S.:
Familial reticuloendotheliosis with eosinophilia.
N.Engl.J.Med. 273, 427-430, 1965
698. O'Neill, G.J., Yang, S.Y., Tegoli, J., Berger, R., Dupont, B.:
Chido and Rodgers blood groups are distinct antigenic components of
human complement C4
Nature 273, 668-670, 1978
699. O'Neill, G.J., Berger, R., Ballow, M., Yunis, E.J., Dupont, B.:
Chido, Rodgers, and C4 deficiency
Transpl.Proc. 10, 1941-1943, 1979

700. Oppenheim, J.J., Blaese, R.M., Waldmann, T.A.:
Defective lymphocyte transformation and delayed hypersensitivity
in Wiskott-Aldrich syndrome.
J.Immunol.104, 835, 1970
701. O'Reilly, R.J., Dupont, B., Pahwa, S., Grimes, E., Smithwick,
E.M., Pahwa, R., Schwartz, S., Hansen, J.A., Siegal, F.P.,
Sorell, M., Svejgaard, A., Jersild, C., Thomsen, M., Platz, P.,
L'Esperance, P., Good, R.A.:
Reconstitution in severe combined immunodeficiency by trans-
plantation of marrow from an unrelated donor.
N.Engl.J.Med. 297, 1311-1318, 1977
702. O'Reilly, R.J., Kapoor, N., Kirkpatrick, D.:
Fetal tissue transplants for severe combined immunodeficiency
Their limitations and functional potential.
In: Primary Immunodeficiencies. Inerm Symposium No.16
Hrsg. Seligman, M., Hitzig, W.H., Elsevier/North Holland,
Biochemical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 419-433
1980
703. O'Reilly, R.J., Kapoor, N., Kirkpatrick, D., Flomenberg, N.,
Pollack, M.S., Dupont, B., Good, R.A., Reisner, Y.:
Transplantation of hematopoietic cells for lethal congenital
immunodeficiencies
In: Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects 19
Hrsg. Wedgewood, R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W., Allan,
R. Liss Inc., New York, 129-137, 1983
704. O'Reilly, R.J., Brochstein, J., Dinsmore, R., Kirkpatrick, D.:
Marrow transplantation for congenital disorders
Semin.Hematol21, 188-221, 1984a

705. O'Reilly, R.J., Kirkpatrick, D., Kapoor, N., Cunningham-Rundles, S., Pollack, M.S., Dupont B., Hodes, M.Z., Collins, N., Brochstein, J., Reisner, Y.:
Transplant of histoincompatible parental marrow depleted of T-cells by differential agglutination with soybean lectin and E-rosette depletion for the treatment of severe combined immune deficiency
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg. Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers BV
Amsterdam, New York, 385-392, 1984b
706. Osborne, W.R., Chen, S.H., Giblett, E.R., Biggar, W.D., Ammann, A.J., Scott, C.R.:
Purine nucleoside phosphorylase deficiency. Evidence for molecular heterogeneity in two families with enzyme deficient members.
J.Clin.Invest, 60, 741, 1977
707. Ososky, S.G., Thompson, B.H., Lint, T.F., Gewurz, H.:
Hereditary deficiency of the third component of complement in a child with fever, skin rash and arthralgias. Response to transfusion of whole blood.
J.Pediatr.90, 180, 1977
708. Østergaard, P.A.:
A girl with recurrent infections, low IgM and an abnormal chromosome number 1.
Acta.Paediatr.Scand.62, 211-215, 1973
709. Ownby, D.R., Plizzo, S., Blackman, L., Gall, S.A., Buckley, R.H.:
Severe combined immunodeficiency with leucopenia (reticular dysgenesis) in siblings: Immunologic and histopathologic findings
J.Pediatr, 89, 382-387, 1976

710. Oxelius, V.A.:
Chronic infections in a family with hereditary deficiency of IgG2
and IgG4
Clin.Exp.Immunol. 17, 19-27, 1974
711. Oxelius, V.A.:
Quantitative and qualitative investigations of serum IgG subclasses
in immunodeficiency diseases.
Clin.Exp.Immunol.36, 112-116, 1979a
712. Oxelius, V.-A.:
IgG subclass levels in infancy and childhood
Acta Paediatr.Scand.68, 23-27, 1979b
713. Oxelius, V.-A., Laurell, A.-B., Lindquist, B., Golebiowska, H.,
Axelson, U., Björkander, J., Hanson, L.-A.:
IgG subclasses in selective IgA deficiency. Importance of IgG2
IgA deficiency
N.Engl.J.Med.304, 1476-1477, 1981
714. Oxelius, V.A., Berkel, A.I., Hanson, L.A.:
IgG2 deficiency in ataxia- telangiectasia
N.Engl.J.Med.306,515-517, 1982
715. Oxelius, V.-A., Linden, V., Kvist-Christensen, K., Christensen,P.:
Deficiency of IgG subclasses in mothers of infants with group B
streptococcal septicemia.
Int.Arch.Allergy appl. Immun.72, 249, 1983
716. Oxelius, V.-A.:
IgG subclass deficiency
In:Progress in Immunodeficiency ResearchandTherapy
Hrsg. Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers BV,
Amsterdam, New York, 197-206, 1984

717. Oxelius, V.-A., Mikoshka, M., Westberg, G.:
IgG subclass deficiencies in SLE patients
(in Druck)
718. Oxelius, V.-A., Sjöblad, S.:
IgG subclass imbalances in juvenile diabetes mellitus.
(in Druck)
719. Pachmann, L.M., Rothberg, R.M., Kaufman, D.B., Kirkpatrick, C.H.:
Use of transfer factor in thymic dysplasia with immunoglobulin synthesis
Pediatr.Res.7, 136, 1973
- 719a. Pahwa, S.G., Pahwa, R.N., Good, R.A.:
Heterogeneity of B lymphocyte differentiation in severe combined
immunodeficiency disease
J. Clin.Immunol. 66, 534, 1980
720. Palmer, C.G., Schwartz, S., Hodes, M.E.:
Transmission of a balanced homologous (22q, 22q) translocation
from mother to normal daughter.
Clin.Genet. 17, 418-422, 1980
721. Parkman, R., Mosier, D., Umansky, J., Crochran, W.,
Carpenter, C.B., Rosen, F.S.:
Graft-versus-host disease after intrauterine and exchange
transfusion of hemolytic disease of the newborn.
N.Engl.J.Med.290, 359-363, 1974
722. Parkman, R., Gelfand, E.W., Rosen, F.S., Sanderson, A.,
Hirschhorn, R.:
Severe combined immunodeficiency and adenosine deaminase
deficiency
N.Engl.J.Med. 292, 714, 1975

723. Parkman, R., Rappeport, J., Geha, R., Belli, J., Cassady, R.,
Levey, R., Nathan, D.G., Rosen, F.S.:
Complete correction of the Wiskott-Aldrich syndrome by allogeneic
bone-marrow transplantation.
N.Engl.J.Med.298, 921-927, 1978
724. Parkman, R., Remold-O'Donnell, Kenney, D.M., Perrine, S.,
Rosen, F.S.:
Surface protein abnormalities in lymphocytes and platelets from
patients with Wiskott-Aldrich Syndrome
Lancet 2, 1387-1389, 1981
725. Parkman, R.:
Treatment of human immunodeficiencies
Clin.Immunol.Rev. 1, 375-408, 1981-1982
726. Parry, M.F., Root, R.K., Metcalf, J.A., Delaney, K.K.,
Kaplow, L.S., Richar, W.J.:
Myeloperoxidase deficiency
Ann.Int.Med. 95, 293-301, 1981
727. Paschall, V.L., Brown, L.A., Lawrence, E.C., Karol, R.A.,
Lotzova, E., Brown, B.S., Shearer, W.T.:
Immunoregulation in an isolated 12-year-old boy with congenital
severe combined immunodeficiency
Pediatr.Res.18, 723-728, 1984
728. Paterson, M.C., Smith, B.P., Lohman, H.M., Anderson, A.K.,
Fishman, L.:
Defective excision repair of gamma-ray-damaged DNA in human
(ataxia-telangiectasia) fibroblasts
Nature (Lond.) 260, 444-447, 1976

730. Paterson, M.C., Smith, P.J.:
Ataxia telangiectasia: an inherited human disorder involving hypersensitivity to ionizing radiation and related DNA-damaging chemicals.
Annu.Rev.Genet. 13, 291-318, 1979
731. Paterson, P.Y., Semo, R., Blumenschein, G., Swelstad, J.:
Muco-cutaneous candidiasis, anergy and a plasma inhibitor of cellular immunity: reversal after amphotericin B therapy.
Clin.Exp.Immunol.9, 595-602, 1971
732. Patrone, F., Dallegri, F., Rebora, A.:
Defective neutrophil chemotaxis and bactericidal power in a child with hyperimmunoglobulinemia E.
Eur.J.Pediatr.130, 181-187, 1979
733. Payne, R., Brodsky, F.M., Peterlin, B.M., Young, L.M.:
"Bare lymphocytes" without immunodeficiency
Human Immunol.6, 219-227, 1983
734. Pearce, K.M., Perinpanoyagan, M.S.:
Congenital idiopathic hypogammaglobulinemia
Arch.Dis.Child 32, 422, 1957
735. Pearl, E.R., Vogler, L.B., Okos, A.J., Crist, W.M.,
Lawton, A.R., 3d, Cooper, M.D.:
B lymphocyte precursors in human bone marrow: an analysis of normal individuals and patients with antibody-deficiency states
J.Immunol.120, 1169-1175, 1978
736. Pearson, H.A., Shulman, N.R., Oski, F.A., Eitzmann, D.V.:
Platelet survival in Wiskott-Aldrich syndrome
J.Pediatr.68, 754, 1966

737. Pedersen, F.K., Johansen, K.S., Rosenkvist, J., Tygstrup, J., Valerius, N., H.:
Refractory *Pneumocystis carinii* infection in chronic granulomatous disease: successful treatment with granulocytes
Pediatrics. 64, 935-938, 1979
738. Pergament, E., Ginsberg, N., Verlinsky, Y., Cadkin, A., Chu, L., Trnca, L.:
Prenatal Tay-Sachs diagnosis by chorionic villi sampling
Lancet 2, 286, 1983
739. Perry, G.S., 3d, Spector, B.D., Schuman, L.M., Mandel, J.S., Anderson, V.E., Mc Hugh, R.B., Hanson, M.R., Fahlstrom, S.M., Krivit, W., Kersey, J.H.:
The Wiskott-Aldrich syndrome in the United States and Canada (1892-1979), *J. Pediatr.* 97, 72-78, 1980
740. Peter, H.H., Pichler, W.J.:
Prinzipien der spezifischen Immunantwort und ihrer Störungen
In: Fortschritte der antimikrobiellen antineoplastischen Chemotherapie
Bd. 3, 6, 825-832, 1984
741. Peters, T.J., Shah, T., Webster, A.D.B.:
The low 5'-nucleotidase activity on lymphocytes from hypogammaglobulinaemic patients is due to an abnormal enzyme
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg. Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, New York, 65-70, 1984
742. Petersen, B.H., Lee, T.J., Snyderman, R., Brooks, G.F.:
Neisseria meningitidis and *Neisseria gonorrhoeae* bacteriemia associated with C6, C7 or C8 deficiency
Ann. Int. Med. 90, 917-920, 1979

743. Petersen, G.B., Sørensen, I.J., Buskjaer, L., Lamm, L.U.:
Genetic studies of complement C4 in Man
Hum.Genet. 53, 31-36, 1979
744. Peterson, R.D.A., Kelley, W.D., Good, R.A.:
Ataxia-teleangiectasia: its association with a defective thymus,
immunological-deficiency disease and malignancy
Lancet 1, 1189-1193, 1964
745. Pham Huu, T., Dumez, Y., Durandy, A., Le Merrer, M.,
Lemerle-Gruson, S., Hakim, J., Griscelli, C.:
Diagnostic antenatal d'exclusion de la granulomatose septique
chronique familiale
Arch.Fr.Pediatr. 42, 103-105, 1985
746. Philippe, N., Touraine, J.L., Renaud, H., Evrara, H.,
Betuel, H., Monnet, P.:
The bare lymphocyte syndrome. II. Clinical course before
and after bone marrow transplantation
Blut 41, 202-206, 1980
747. Pierpaoli, W., Baroni, C., Fabris, N., Sorkin, E.:
Hormones and Immunological capacity. II. Reconstitution of antibody
production in hormonally deficient mice by somatotrophic hormone,
thyreotropic hormone and thyroxin
Immunology 16, 217-230, 1969
748. Pincus, S.H., Thomas, J.T., Clark, R.A., Ochs, H.D.:
Defective neutrophil chemotaxis with variant ichthyosis, hyperimmuno-
globulinemia E, and recurrent infections.
J.Pediatr. 87, 908-911, 1975

749. Platts-Mills, T.A.E., de Gast, G.C., Pereira, R.S.,
Webster, A.D.B., Asherson, G.L., Wilkins, S.R.:
The significance of immature B-cells found in the peripheral
blood of patients with late onset hypogammaglobulinaemia
In: Primary Immunodeficiencies, Inserm Symposium No.16
Hrsg. Seligman, M., Hitzig, W.H., Elsevier/North Holland
Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 39-48, 1980
750. Polani, P.E.:
DNA repair defects and chromosome instability disorders in
human genetics, possibilities and realities.
Ciba Foundation Symposium 66, Amsterdam, Excerpta Medica,
81-127, 1979
751. Pollack, M.S., Maurer, D.H., Mattes, M.J., Le Blanc, D.,
Horowitz, S.D., Hong, R.:
HLA-typing of amniotic fluid cells for the prenatal determination
of therapeutic transplantation options for a fetus affected
with adenosine deaminase deficiency.
Transplantation 36, 336-337, 1983
752. Polmar, S.H., Waldmann, T.A., Balestra, J.T., Jost, M.C.,
Terry, W.D.:
Immunoglobulin E in immunologic deficiency diseases. I. Relation
of IgE and IgA to respiratory tract disease in isolated IgE deficiency,
IgA deficiency and ataxia telangiectasia
J.Clin.Invest.51, 326, 1972
753. Polmar, S.H., Waldmann, T.A., Terry, D.W.,
The relationship of IgA and IgE-deficiency
In: Immunodeficiency in man and animals, Birth Defects 11
Hrsg. Bergsma, D., Sinauer Assoc.Inc.Publ.Sunderland Mass.
147-150, 1975a

754. Polmar, S.H., Wetzler, E.M., Stern, R.C., Hirschhorn, R.:
Restoration of in vitro lymphocyte responses with exogenous
adenosine deaminase in a patient with severe combined immuno-
deficiency
Lancet 2, 743-746, 1975b
755. Polmar, S.H., Stern, R.C., Schwartz, A.L., Wetzler, E.M.,
Chase, P.A., Hirschhorn, R.:
Enzyme replacement therapy for adenosine deaminase deficiency
and severe combined immunodeficiency
N.Engl.J.Med. 295, 1337, 1976
756. Porck, H.J., Frater-Schröder, M., Frants, R.R., Kierat, L.,
Eriksson, A.W.:
Genetic evidence for fetal origin of transcobalamin II in human
cord blood.
Blood 62, 234, 1983
757. Portnoy, B., Molokhia, M.:
Withdrawal of zinc therapy in acrodermatitis enteropathica
Br.J.Dermatol. 94, 112, 1976
758. Povirk, L.F., Goldberg, I.H.:
Inhibition of mammalian deoxyribonucleic acid synthesis by neocarci-
nostatin. Selective effect on replicon initiation in CHO cells and
resistant synthesis in ataxia telangiectasia fibroblasts.
Biochemistry 21, 5857-5862, 1982
759. Prasad, A.S.:
Zinc deficiency in man
Am.J.Dis.Child.130, 359, 1976
760. Prchal, J.T., Carroll, A.J., Prchal, J.F., Crist, W.M.,
Skalka, H.W., Gealy, W.J., Harely, J., Mallich, A.:
Wiskott-Aldrich Syndrome: Cellular impairments and their implication
for carrier detection
Blood 56, 1048-1054, 1980

761. Preston, K.:
Bloom's syndrome
Austr.J.Dermatol. 14, 143-150, 1973
762. Preud'homme, J.L., Seligman, M.:
Primary immunodeficiency with increased numbers of circulating
B lymphocytes contrasting with hypogammaglobulinemia.
Lancet 1, 442, 1972
763. Preud'homme, J.L., Griscelli, C., Seligman, M.:
Immunoglobulins on the surface of lymphocytes in fifty patients
with primary immunodeficiency diseases.
Clin.Immunol.Immunopathol. 1, 241-256, 1973
764. Prindull, G., Jentsch, E., Hansmann, L.:
Fanconi's anaemia developing erythroleukaemia
Scand.J.Haematol. 23, 59-63, 1979
765. Propp R., Alper, C.A.:
C3 synthesis in the human fetus and lack of transplacental passage
Science 162, 672-673, 1968
766. Provost, T.T., Garrettson, L.K., Zeschke, R.H., Rose, N.R.,
Tomasi, T.B.:
Combined immune deficiency autoantibody formation and muco-
cutaneous candidiasis.
Clin.Immunol.Immunopathol. 1, 429-445, 1973
767. Purtilo, D. I., Sullivan, J.L.:
Immunological basis for superior survival of females
Am.J.Dis.Child. 133, 1251, 1979
768. Purtilo, D.T.:
X-linked lymphoproliferative syndrome. An immunodeficiency disorder
with acquired agammaglobulinemia, fatal infectious mononucleosis or
malignant lymphoma.
Arch.Pathol.Lab.Med. 105, 119-121, 1981

769. Purtilo, D.T., Sakamoto, K., Barnabei, V., Seeley, J.,
Bechthold, T., Rogers, G., Yetz, J., Harada, S.:
Epstein-Barr virus induced diseases in boys with the X-linked
lymphoproliferative syndrome (XLP)
Am.J.Med. 73, 49-56, 1982
770. Purtilo, D.T.:
Immunopathology of X-linked lymphoproliferative syndrome
Immunol. Today 4, 1-6, 1983
771. Pyke, K.W., Dosch, H.M., Ipp, M.M., Gelfand, E.W.:
Demonstration of an intrathymic defect in a case of severe
combined immunodeficiency disease
N.Engl.J.Med. 28, 421, 1975
772. Quie, P.G., Chlilgren, R.A.:
Acute disseminated and chronic mucocutaneous candidiasis.
Sem.Hem. 8, 227, 1971
773. Quie, P.G., Mills, E.L., Yanai, M., Abramson, J.:
Patients with congenital abnormalities of granulocyte microbicidal
function. Clinical and laboratory observations.
In: Primary Immunodeficiencies. Inerm Symposium No.16
Hrsg. Seligman, M., Hitzig, W.H., Elsevier/North Holland
Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 339-351, 1980
774. Quie, P.G.:
Hyperimmunoglobulin E recurrent infection (Job) syndrome.
In: Textbook of Pediatrics.
Hrsg. R.E. Behrman, V.C. Vaughan, III, W.A. Nelson, W.B.
Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Mexico City,
Rio de Janeiro, Sydney, Tokyo, 522, 1983

775. Raab, S.O., Mellman, W.J., Oski, F.A., Bake, D.:
Abnormal leukocyte kinetics - an explanation for enzyme abnormalities observed in trisomy 21 (Down's syndrome)
J.Pediatr. 69, 952, 1966
776. Raatika, M., Rapola, J., Tuuteri, L., Loubimo, J., Savilahti, E.:
Familial third and fourth pharyngeal pouch syndrome with truncus arteriosus: Di George syndrome
Pediatrics 67, 173, 1981
777. Radl, J., Dooren, L.J., Morell, A., Skvaril, F., Vossen, J.M.J.J., Wittenbogaart, C.H.:
Immunoglobulins and transient paraproteins in sera of patients with the Wiskott-Aldrich syndrome: a follow up study
Clin.Exp.Immunol. 25, 256-263, 1976
778. Raivio, K.O.:
The biochemical basis of immunodeficiency disease.
Eur.J.Pediatr. 135, 13-20, 1980
779. Rana, S.R., Colman, N., Goh, K.O., Herbert, V., Klemperer, M.R.:
Transcobalamin II deficiency associated with unusual bone marrow findings and chromosomal abnormalities
Am.J. Hematol. 14, 89-96, 1983
780. Rappazzo, M.E., Salmi, H.A., Hall, C.A.:
The content of vitamin B12 in adult and foetal tissue: A comparative study
Br.J. Haematol. 18, 425-433, 1970
781. Rappeport, J.M., Newburger, P.E., Goldblum, R.M., Goldman, A.S., Nathan, D.G., Parkman, R.:
Allogeneic bone marrow transplantation for chronic granulomatous disease.
J.Pediatr. 101, 952-955, 1982

782. Ratech, H., Kuritsky, L., Thorbecke, G.J., Hirschhorn, R.:
Suppression of human lymphocyte DNA and protein synthesis in vitro by adenosine and eight modified adenine nucleosides in the presence or in the absence of adenosine deaminase inhibitors, 2'-deoxyformycin (DCF) and erythro-9(2-hydroxy-3-nonyl)adenine (EHNA)
Cell.Immunol.68, 244, 1982
783. Raubitschek, A.A., Levin, A.S., Stites, D.P., Shaw, E.B., Fudenberg, H.H.:
Normal granulocyte infusion therapy for aspergillosis in chronic granulomatous disease.
Pediatrics.51, 230-233, 1973
784. Raum, D., Glass, D., Carpenter, C.B., Schur, P.H.:
C6 deficiency-HLA association (Abstr.)
Fed.Proc.35, 655, 1976
- 784a. Rayfield, L.S., Brent, L., Rodeck, C.H.:
Development of cell mediated lympholysis in human foetal blood lymphocytes
Clin.Exp.Immunol.42, 561-570, 1980
785. Rebora, A., Nunzi, E., Pezzuolo, M., Patrone, F., Dallegri, F., Sacchetti, C.:
Buckley's syndrome
Br.J.Dermatol.99, 569-572, 1978
786. Rebora, A., Dallegri, F., Parone, F.:
Neutrophil dysfunction and repeated infections: influence of levamisole and ascorbic acid.
Br.J.Dermatol.102, 49, 1980

787. Reem, G.H., Borkowsky, W., Hirschhorn, R.:
Purine and phosphoribosyl-pyrophosphate metabolism of lymphocytes and erythrocytes of an adenosine deaminase deficient immunocompetent child.
Pediatr.Res. 13, 649-653, 1979
788. Regelman, W., Hays, N., Quie, P.G.:
Chronic granulomatous disease: Historical perspective and clinical experience at the University of Minnesota Hospitals
In: Advances in Host Defence Mechanisms, Vol.3
Hrsg: J.J. Gallin, A.S. Fauci, Raven Press, New York, 3-23
1983
790. Reich, H.:
Zink: Therapie einer infantilen, Mensch und Haustier befallenden, erblich bedingten Resistenzschwäche.
Kinderarzt 7, 23, 1976
791. Reinherz, E.L., Cooper, M.D., Schlossman, S.F., Rosen, F.S.:
Abnormalities of T-cell maturation and regulation in human beings with immunodeficiency diseases.
J.Clin.Invest. 68, 699-705, 1981a
792. Reinherz, E.L., Geha, R., Wohl, M.E., Morimoto, C., Rosen, F.S., Schlossmann, S.F.:
Immunodeficiency associated with loss of T4 -inducer T-cell function
N.Engl.J.Med. 304, 811-816, 1981b

793. Reinherz, E.L., Schlossmann, S.F.:
The characterization and function of human immunoregulatory T lymphocyte subsets.
Immunol. Today 2, 69-75, 1981
794. Reiser, K., Whitcomb, C., Robinson, K., Mc Kenzie, M.R.:
T and B lymphocytes in patients with Down's syndrome.
Am. J. Ment. Defic. 80, 613, 1976
795. Reisner, Y., Kapoor, N., Kirkpatrick, D., Pollack, M.S., Dupont, B., Good, R.A., O'Reilly, R.J.:
Transplantation for acute leukemia with HLA-A and B nonidentical parental marrow cells fractionated with soybean agglutinin and sheep red blood cells.
Lancet 2, 327, 1981
796. Reisner, Y., Kapoor, N., Kirkpatrick, D., Pollack, M.S., Cunningham-Rundles, S., Dupont, B., Hodes, M.Z., Good, R.A., O'Reilly, R.J.:
Transplantation for severe combined immunodeficiency with HLA-A, B, D, DR incompatible parental marrow cells fractionated by soybean agglutinin and sheep red cells.
Blood 61, 341, 1983
797. Remold-O'Donnell, E., Kenney, D.M., Parkman, R., Cairns, L., Savage, B., Rosen, F.S.:
Characterization of a human lymphocyte surface sialoglycoprotein that is defective in Wiskott-Aldrich syndrome.
J. Exp. Med. 159, 1705-1723, 1984
798. Repine J.E., Clawson, C.C., White, J.G., Holmes, B.:
Spectrum of function of neutrophils from carriers of sex linked chronic granulomatous disease
J. Pediatr. 87, 901-907, 1975

799. Repine, J.E., Rasmussen, B., White, J.G.:
An improved nitroblue tetrazolium test using phorbol myristate
acetate-coated coverslips
Lab.Suggest.71, 583-585, 1979
- 799a. Rhine, S.A., Palmer, C.G., Thompson, J.F.:
A simple alternative to amniocentesis for first trimester
prenatal diagnosis
In: Birth Defects Orig. Art. Ser. 13,
Hrsg.: Bergsma, D., New York, Baltimore, Nat. Found.
March of Dimes, Williams & Wilkins, 231-247, 1977
- 799b. Rhine, S.A., Milunsky, A.:
Utilisation of trophoblast for early prenatal diagnosis.
In: Milunsky A. ed., Genetic disorders and the fetus: diagnosis,
prevention and treatment, 527-539, Plenum, New York,
1979
800. Rhodes, K., Markham, R.L., Maxwell, P.M., Monk-Jones, M.E.:
Immunoglobulins and the X-chromosome
Br.Med.J.3, 439-441, 1969
801. Ricciuti, F., Ruddle, F.H.:
Assignment of nucleoside phosphorylase to D-14 and localisation
of X-linked loci in man by somatic cell genetics
Nature (New Biol) 241, 180-182, 1973
802. Rich, K.C., Arnold, W.K., Pallela, T., Fox, I.H.:
Studies of purine nucleoside phosphorylase deficiency in Chicago.
In: Inborn errors of specific immunity
Hrsg. Pollara, B., Pickering, E.J., Meuwissen, H.J., Porter,
I.H., Academic Press, New York, 31-43, 1979a

803. Rich, K.C., Arnold, W.J., Palella, T., Fox, I.H.:
Cellular immune deficiency with autoimmune hemolytic anemia
in purine nucleoside phosphorylase deficiency
Am.J.Med.67, 172-176, 1979b
804. Rich, K.C., Hurley, J., Gewurz, H.:
Inborn C1r deficiency with a mild lupus-like syndrome
Clin.Immunol.Immunopathol.13, 77-84, 1979c
805. Rich, K.C., Richman, C.M., Mejias, E., Daddona, P.:
Immunoreconstitution by peripheral blood leukocytes in adenosine
deaminase-deficient severe combined immuno-deficiency
J.Clin.Invest. 66, 389-395, 1980
806. Rickwood, A.M.K.:
A case of ileal atresia and ileocutaneous fistula caused by
amniocentesis
Pediatrics 91, 312, 1977
807. Ridler, M.A.C., Grewal, M.S.:
Possible source of error in prenatal diagnosis via chorionic
villus biopsy.
Lancet 1, 1081, 1984
808. Rieger, C.H.I., Moehr, J.W., Rothberg, R.M.:
Correction of neutropenia associated with dysgammaglobulinemia
Pediatrics54, 508-511, 1974
809. Rieger, C.H.I., Nelson, L.A., Peri, B.A., Lustig, J.V., Newcomb,
R.W.:
Transient hypogammaglobulinemia of infancy
J.Pediatr.91, 601-603, 1977

810. Rigas, D.A., Elsässer, P., Hecht, F.:
Impaired in vitro response of circulating lymphocytes to phytohemagglutinin in Down's Syndrome: dose-and time response curves and relation to cellular immunity
Int.Arch.All. 39, 587, 1970
811. Rimoin, D.L.:
Hereditary forms of growth hormone deficiency and resistance
In: Birth Defects Orig.Art.Ser.12,
Hrsg.: Bergsma, D., New York, Baltimore, Nat.Found.
March of Dimes, Williams & Wilkins, 15-29, 1976
812. Rimoin, D.L., Horton, W.A.:
Short stature, Part II
J.Pediatr. 92, 697-704, 1978
813. Rivat, L., Ropartz, C., Burtin, P., Cruchaud, A.:
Genetic control of deficiencies in γ -G subclasses observed among families with hypogammaglobulinaemia
Nature 225, 1136-1137, 1970
814. Robertson, C.F., Thong, Y.H., Hodge, G.L., Cheney, K.:
Primary myeloperoxidase deficiency associated with impaired neutrophil margination and chemotaxis
Acta.Pediatr. Scand.68, 915- 319, 1979
815. Robinson, H.B.:
DiGeorge's or the III-IV pharyngeal pouch syndrome: Pathology and a theory of pathogenesis.
Perspect.Pediatr.Pathol.2, 173, 1975

816. Robinson, M.F., McGregor, R., Collins, R., Cheung, K.:
Combined neutrophil and T-cell deficiency
Am.J.Med. 73, 63-70, 1982
817. Rodeck, C.H.M., Campbell S.:
Umbilical cord insertion as source of pure fetal blood for prenatal
diagnosis
Lancet 1, 1244-1245, 1979
818. Rodeck, C.H.M., Wass, D.:
Sampling pure fetal blood in twin pregnancy by fetoscopy using a
single puncture
Prenat.Diagn. 1, 43, 1981
819. Rodeck, C.H., Morsman, J.M., Nicolaides, K.M., McKenzie,
C., Gosden, C.M., Gosden, J.R.:
A single operator technique for first trimester chorion biopsy
Lancet 2, 1340-1341, 1983a
820. Rodeck, C.H., Morsman, J.M., Gosden, C.M., Gosden, J.R.:
The development of an improved technique for first trimester
microsampling of chorion
Br.J.Obstet.Gynaecol. 90, 1113-1118, 1983b
820. Rodeck, C.H., Nicolaides, K.M.:
Fetoscopy and fetal tissue sampling
Br.Med.Bull. 39, 332-337, 1983

821. Roder, J.C., Haliotis, T., Klein, M., Korec, S., Jett, R., Ortaldo, J., Heberman, R.B., Katz, P., Fauci, A.S.:
A new immunodeficiency disorder in humans involving NK cells
Nature 284, 553-555, 1980
822. Rodermund O.E., Hausmann, D.:
Das Bloom-Syndrom
Fortschr.Med. 37, 1852-1857, 1978
823. Rodin, A.E., Goldman, A.S.:
Autopsy findings in acrodermatitis enteropathica with immune deficiency
Am.J.Clin.Pathol.51, 315, 1969
824. Rogers, B.H.G., Manaligod, J.R., Blazek, W.V.:
Thymoma associated with pancytopenia and hypogammaglobulinemia:
report of a case and review of the literature
Am.J.Med.44, 154-164, 1968
825. Rogers, L.E., Warford, L.R., Patterson, R.B., Porter, F.S.:
Hereditary orotic aciduria I. A new case with family studies.
Pediatrics 42, 415-422, 1968
826. Rogge, J.L., Hanifin, D.:
Immunodeficiencies in severe atopic dermatitis-depressed chemo-
taxis and lymphocyte transformation
Arch.Dermatol.112, 1391-1396, 1976
827. Rohn, R.D., Leffell, M.S., Leadem, P., Johnson, D., Rubio, T., Emanuel, B.S.:
Familial third-fourth pharyngeal pouch-syndrome with apparent
autosomal dominant transmission
J.Pediatr.105, 47, 1984

828. Root, R.K., Rosenthal, A.S., Balestra, D.:
Abnormal bactericidal metabolic and lysosomal function of
Chediak-Higashi-Syndrome leukocytes
J.Clin.Invest 51, 649-665, 1972
829. Root, R.K., Beeson, P.B.:
Genetic disorders of leukocyte function: what they tell us about
normal antimicrobial mechanisms of human phagocytic cells
Klin.Wochenschr.60, 731-734, 1982
830. Rosen, F.S., Kevy, S.V., Merler, E., Janeway, C.A.,
Gitlin, D.:
Recurrent bacterial infections and dysgammaglobulinemia,
Deficiency of 7 S-gammaglobulins in the presence of elevated
19 S gammaglobulins
Pediatrics 28, 182-195, 1961
831. Rosen, F.S., Gothoff, S.P., Craig, J.M., Ritchie, J.,
Janeway, C.A.:
Further observations on the Swiss type of agammaglobulinemia
(alymphocytosis). The effect of syngeneic bone marrow cells
N.Engl.J.Med.274, 18-21, 1966
832. Rosen, F.S., Janeway, C.A.:
The gammaglobulins III, The antibody deficiency syndromes
N.Engl.J.Med. 275, 709, 1966
833. Rosen, F.S.:
Primary immunodeficiency
Ped.Clin.N.Am.21, 533, 1974

834. Rosen, F.S., Wedgwood, R.J., Aiuti, F., Cooper, M.D.,
Good, R.A., Hanson, L.A., Hitzig, W.H., Matsumoto, S.,
Seligmann, M., Soothill, J.F., Waldmann, T.A.:
Meeting Report:
Primary Immunodeficiency Diseases
Clin.Immunol. Immunopathol. 28, 450-475, 1983
885. Rosen, F.S.:
Haploidentical bone marrow transplantation in severe combined
immunodeficiency facilitated by monoclonal antibody to T-lymphocytes
(Anti-T12)
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg. Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers BV,
Amsterdam, New York, 375-383, 1984
836. Rosen, F.S., Cooper, M.D., Wedgwood, R.J.P.:
The primary immunodeficiencies I
N.Engl.J.Med. 311, 235-242, 1984a
837. Rosen, F.S., Cooper, M.D., Wedgwood, R.J.P.:
The primary immunodeficiencies II
N.Engl.J.Med. 311, 300-310, 1984b
838. Rosen, H., Klebanoff, S.J.:
Chemiluminescence and superoxide production by myeloperoxidase-
deficient leucocytes
J.Clin.Invest. 58, 50-60, 1976
839. Rosenfeld, S.I., Weitkamp L.R., Ward, F.:
Hereditary C5 deficiency in man: Genetic linkage studies
J.Immunol. 119, 604-608, 1977

840. Rosenthal, L.M., Bocian, M., Krmpotic, E.:
Multiple anomalies including thymic aplasia associated with
monosomy 22
Pediatr.Res.6, 358, 1972
841. Rothbach, C., Nagel, J., Rabin, B., Fireman, P.:
Antibody deficiency with normal immunoglobulins
J.Pediatr.94, 250-253, 1979
842. Rothberg, R.M., ten Bonsel, R.W.:
Thymic alymphoplasia with immunoglobulin synthesis
Am.J.Dis.Child.113, 639, 1967
843. Rowe, M., de Gast, C.G., Platts-Mills, T.A., Asherson, G.L.,
Webster, A.D., Johnson, S.M.:
5'-nucleotidase of B and T lymphocytes isolated from human
peripheral blood
Clin.Exp.Immunol.36, 97-101, 1979
844. Rowe, M., de Gast, G.C., Platts-Mills, T.A., Asherson, G.L.,
Webster, A.D., Johnson, S.M.: Lymphocyte 5' nucleotidase in
primary hypogammaglobulinemia and cord blood.
Clin.Exp.Immunol.39, 337-343, 1980
845. Rowley, J.D.:
Chromosome abnormalities in cancer
Canc.Genet.Cytogenet.2, 131, 1980
846. Rowley, J.D.:
Identification of the constant chromosome regions involved in
human hematologic malignant disease
Science 216, 749-751, 1982

847. Rubinstein, A., Hirschhorn, R., Sickbik, M., Murphy, R.A.:
In vivo and in vitro effects of thymosin and adenosine deaminase
on adenosine-deaminase deficient lymphocytes
N.Engl.J.Med. 300, 387-392, 1979
848. Rüdiger, H.W., Bartram, C.R., Harder, W., Passarge, E.:
Rate of sister chromatid exchanges in Bloom syndrome fibroblasts
reduced by co-cultivation with normal fibroblasts.
Am.J.Hum.Genet.32, 150-157, 1980
849. Rüdiger, H.W.:
Cytogenetic demonstration of a corrective factor in Bloom's
syndrome. Host factors in human carcinogenesis
Lyon Méd.137-145, 1982
850. Ruutu, T., Kosunen, T.U.:
In vitro effect of anti-inflammatory agents of phagocytosis and
bacterial killing by human neutrophil leucocytes
Acta.Pharmacol.Toxicol.31, 226, 1972
851. Sabbah, A., Bonneau, J.C.:
Déficit immunitaire humoral en rapport avec un déficit en
transcobalamine II?
Presse méd.12, 2629-2630, 1983
852. Sacher, M., Paky, F., Fráter-Schröder, M.:
Vererbter Transcobalamin-II-Mangel: klinische, genetische
Untersuchungen und Diagnose in der Fibroblastenkultur.
Helv.paediat.Acta 38, 549-558, 1983
853. Sachs, E.S., Van Hemel, J.O., Galjaard, H., Niermeijer, M.F.,
Jahoda, M.G.J.:
First trimester chromosomal analysis of complex structural re-
arrangements with RNA banding on chorionic villi.
Lancet 2, 1426, 1983

854. Sacrez, R., Willard, D., Levy, M., Bigel, P.:
Lymphocytophtisie d'évolution atypique.
Arch.Franc.Pediatr.22, 975, 1965
855. Sakamoto, K., Freed, H.J., Purtilo, D.T.:
Antibody responses to Epstein-Barr virus in families with the
X-linked lymphoproliferative syndrome
J.Immunol.125, 921-925, 1980
856. Sakano, T., Kittaka, E., Tanaka, Y., Yamacka, H., Kobayashi, Y.,
Usui, T.:
Vaccine-associated poliomyelitis in an infant with agammaglobulinemia.
Acta.Paed.Scand. 69, 549-551, 1980
857. Sams, W.M., Jorizzo, J.L., Snyderman, R., Jegasothy, B.V.,
Ward, F.E., Weiner, M., Wilson, J.G., Yount, W.J., Dillard, S.B.:
Chronic mucocutaneous candidiasis
Am.J.Med.67, 948-959, 1979
858. Sanal, Ö., Yegin, O., Berkel, A.J., Ersoy, F.:
Selective IgM-deficiency studies on two siblings
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg. Griscelli C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers BV
Amsterdam, New York, 213-214, 1984
859. Sanders, D.Y., Goodman, H.O., Cooper, M.R.:
Chronic granulomatous disease in a child with Klinefelter's
syndrome.
Pediatrics 54, 373, 1974
860. Sandman, R., Ammann, A.D., Grose, C., Wara, D.W.:
Cellular immunodeficiency associated with nucleoside phosphorylase
deficiency: Immunologic and biochemical studies.
Clin. Immunol. Immunopathol. 8, 247-253, 1977

861. Sanghvi, R.S., Lemons, R.M., Baker, H., Thoene, J.G.:
A simple method for determination of plasma and urinary biotin.
Clin.Chim.Acta 124, 85-90, 1982
862. Saryan, J.A., Leung, D.Y.M., Geha, R.S.:
Induction of human Ig E synthesis by a factor derived from T cells
of patients with hyper-Ig E states
J.Immunol. 130, 242-247, 1983
863. Sasaki, M.S., Tonomura, A.:
A high susceptibility of Fanconi's anemia to chromosome breakage
by DNA cross-linking agents
Cancer Res. 33, 1829-1836, 1973
864. Sasaki, M.S.:
Is Fanconi's anemia defective in a process essential to the repair
of DNA-cross links?
Nature 257, 501-503, 1975
865. Sasaki, M.S.:
Fanconi's anemia, A condition possibly associated with a defective
DNA repair in DNA repair mechanisms.
In: *Symposia on molecular and cellular biology*, Vol.9
Hrsg.: Hanawalt P.C., Friedberg, E.C., Fox, C.F.:
Academic Press, New York, 675-684, 1978
866. Savilahti, E., Eskola, J., Koskimies, S.:
Ig A deficiency in coeliac disease
In: *Progress in Immunodeficiency Research and Therapy*
Hrsg.: Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers BV
Amsterdam, New York, 257-259, 1984

867. Saxon, A., Kobayashi, R.J., Stevens, R.H., Singer, A.D., Stiehm, E.R., Siegel, S.C.:
In vitro analysis of humoral immunity in antibody deficiency with normal immunoglobulins
Clin.Immunol.Immunopathol. 17, 235-244, 1980
868. Say, B., Miller, G.C., Barber, N., Grogg, S.:
Association of birth defects and immunodeficiency (letter)
J.Pediatr. 94, 849-850, 1979
869. Schaller, J.:
Illness resembling lupus erythematosus in mothers of boys with chronic granulomatous disease
Ann.Int.Med. 76, 747-750, 1972
870. Schaller, J.G., Gilliland, B.G., Ochs, H.D., Leddy, J.P., Agodoa, L.C., Rosenfeld, S.I.:
Severe systemic lupus erythematosus with nephritis in a boy with deficiency of the fourth component of complement.
Arthr Rheum. 20, 1519-1525, 1977
871. Schimke, R.N., Bolanco, C., Kirkpatrick, C.H.:
Immunologic deficiency in the congenital rubella syndrome
Am.J.Dis.Child. 118, 626-633, 1969
872. Schlegel, R.J., Bernier, G.M., Bellanti, J.A., Maybee, D.A., Osborne, B.S., Stewart, J.L., Pearlman, D.S., Quelette, J., Biehusen, F.C.:
Severe candidiasis associated with thymic dysplasia, IgA deficiency and plasma antilymphocyte effects
Pediatrics 45, 926, 1970

873. Schlesinger, M., Levin, S., Handzel, Z., Hahn, T., Altman, Y.,
Cherubilsky, B., Bos, J.:
Clinical immunological and histopathological evidence for thymic
deficiency in Down's syndrome (mongolism)
In: Immune reactivity of lymphocytes
Hrsg. Feldman, M., Globerson, A., Plenum Press, New York,
665, 1976
874. Schmalstieg, F.C., Mills, G.C., Nelson, J.A., May, L.T.,
Goldman, A.S., Goldblum, R.M.:
Limited effect of erythrocyte and plasma infusions in adenosine
deaminase deficiency
J. Pediatr. 93, 597-603, 1978
875. Schmalstieg, F.C., Mills, G.C., Tsuda, H., Goldman, A.S.:
Severe combined immunodeficiency in a child with a healthy
adenosine deaminase deficient mother.
Pediatr. Res. 17, 935-940, 1983
876. Schmidt, H., Riemann, J.F., Grosse, K.P.:
Klinik, Diagnostik und Therapie der Acrodermatitis enteropathica.
Leber, Magen, Darm 12, 6, 1982
877. Schmidt, W.F., Poncz, M., Russell, M.O., Schwartz, E.:
Unusual manifestations of chronic granulomatous disease
Am. J. Dis. Child. 135, 376-377, 1981
878. Schmidt-Preuss, J., Maack, P., Bartram, C.R., Rüdiger, H.W.:
Mutagen-induced sister chromatid exchange rate in Bloom syndrome
remains unaltered in the presence of Bloom corrective factor
Hum. Genet. 58, 432-433, 1981
879. Schoen, E.J., Shearn, M.A.:
Immunoglobulin deficiency in Bloom's syndrome
Am. J. Dis. Child. 113, 594-596, 1967

880. Schoolnik, G.K., Buchanan, T.M., Holmes, K.K.:
Gonococci causing disseminated gonococcal infection are resistant
to the bactericidal action of normal human sera.
J.Clin.Invest. 58, 1163-1173, 1976
881. Schopfer, K., Baerlocher, K., Price, P., Krech, N., Quie,
P.G., Douglas, S.D.:
Staphylococcal IgE antibodies, hyperimmunoglobulinemia E and
staphylococcus aureus infections.
N.Engl.J.Med.300, 835-838, 1979
882. Schopfer, K., Feldges, A., Baerloder, K., Porisot, R.F.,
Wilhelm, J.A., Matter, L.:
Systemic lupus erythematosus in staphylococcus aureus hyper-
immunoglobulinemia E syndrome.
Brit.Med.J.287, 524-526, 1983
883. Schroeder, T.M., Anschütz, F., Knoff, A.:
Spontane Chromosomenaberrationen bei familiärer Panmyelopathie
Humangenetik 1, 194, 1964
884. Schroeder, T.M., German, J.:
Bloom's syndrome and Fanconi's anemia:
Demonstration of two distinctive patterns of chromosome disruption
and rearrangement
Humangenetik 25, 299-306, 1974
885. Schroeder, T.M., Drings, P., Beilner, P., Buchinger, G.:
Clinical and cytogenetic observations during a six-year period
in an adult with Fanconi's anemia.
Blut 34, 119-132, 1976a

886. Schroeder, T.M., Tilgen, D., Krüger, J., Vogel, F.:
Formal genetics of Fanconi's anemia
Hum.Genet. 32, 257-288, 1976b
887. Schroeder, T.M.:
Genetically determined chromosome instability syndromes
Cytogenet.Cell.Genet.33, 119-132, 1982
888. Schuler, D., Kiss, A., Fabian, F.:
Chromosomal peculiarities and "in vitro" examinations in
Fanconi's anemia.
Humangenetik 7, 314, 1969
889. Schur, P.H., Borel, H., Gelfand, E.W., Alper, C.A., Rosen, F.S.:
Selective gamma G globulin deficiencies in patients with recurrent
pyogenic infections
N.Engl.J.Med. 283, 631-634, 1970
890. Schut, B.J.T., Doorin, L.J., Uittenbogaart, C.H., Schellekens,
P.T.A., Eljzvoogel, V.P.:
Cellular immunity in patients with the Wiskott-Aldrich syndrome
before and after administration of transfer factor: a follow-up
study
Immunology 36, 1-12, 1979
891. Schuurman, R.K.B., Van Rood, J.J., Vossen, J.M., Schellekens,
P.T.A., Felkamp-Vroom, T.M., Doyer, E., Gmelig-Meyling, F.,
Visser, H.K.A.:
Failure of lymphocyte membrane HLA-A and B expression in two siblings
with combined immunodeficiency
Clin.Immunol.Immunopathol. 14, 418-434, 1979

892. Schuurman, R.K.B., Gelfand, E.W., Touraine, J.L., vanRood, J.J.:
Lymphocyte-membrane abnormalities associated with primary
immunodeficiency disease
In: Primary Immunodeficiencies. Inserm Symposium No.16
Hrsg.: Seligman, M., Hitzig, W.H., Elsevier/North Holland
Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 87-99, 1980
893. Schuurman, R.K.B., Mensink, E.J.B.M., Schot, J.D.L.,
Thompson, A., Tippet, P., Davies, K.E., Pearson, P.L.:
X-linked agammaglobulinemia: current state of mapping of the
XLA gene for carrier detection and intrauterine diagnosis.
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg.: Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers BV,
Amsterdam, New York, 77-82, 1984
894. Schwaber, J., Lazarus, H., Rosen, F.S.:
Bone marrow-derived lymphoid cell lines from patients with
agammaglobulinemia
Clin. Invest. 62, 302-310, 1978
895. Schwaber, J.:
Agammaglobulinemia in vitro: Lymphoid cell lines and somatic
cell hybrids.
In: Primary Immunodeficiencies. Inserm Symposium No.16
Hrsg. Seligman, M., Hitzig, W.H., Elsevier/North Holland,
Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 49-57, 1980
896. Schwaber, J.F., Lazarus, H., Rosen, F.:
IgM-restricted production of immunoglobulins by lymphoid cell-
lines from patients with immunodeficiency with hyper IgM (dys-
gammaglobulinemia)
Clin. Immunol. Immunopathol. 19, 91-97, 1981

897. Schwaber, J.:
Pre-B-cells in X-linked agammaglobulinemia
In: Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects 19
Hrsg. Wedgewood, R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W., Allan
R.Liss Inc., New York, 177-182, 1983
898. Schwartz, A.L., Polmar, S.H., Stern, R.C., Cowan, D.H.:
Abnormal platelet aggregation in severe combined immuno-
deficiency disease with adenosine deaminase deficiency
Br.J.Haematol. 39, 189, 1978
899. Schwartz, S.A., Choi, Y.S., Shou, L., Good, R.A.:
Modulatory effects on immunoglobulin synthesis and secretion by
lymphocytes from immunodeficient patients
J.Clin.Invest.59, 1179, 1977
900. Schwartz, S.A., Good, R.A.:
Ataxia telangiectasia
In: Birth Defects Compendium
Hrsg. Bergsma, D., Macmillan Press Ltd., London, 2. Aufl.,
129-130, 1979
901. Schwartz, S., Flannery, D.B., Cohen, M.M.:
Tests appropriate for the prenatal diagnosis of Ataxia teleangiectasia
Prenat.Diagn.5, 9-14, 1985
902. Scrimgeour, J.B.:
Fetoscopy
In: Antenatal diagnosis of genetic disease
Hrsg. Emery A.E.M., Churchill Livingstone, Edinburgh, 40-57,
1973

903. Sedgwick, R.P., Boder, E.:
Ataxia teleangiectasia
In: Handbook of clinical neurology
Hrsg. Vinken, P.J., Bruyn, G.W., Amsterdam, North-Holland
14. Auflage, 267-339, 1972
904. Seeger, R.C., Robins, R.A., Stevens, R.H., Klein, R.B.,
Waldman, O.J., Zeltzer, P.M., Kessler, S.W.:
Severe combined immunodeficiency with B lymphocytes: in vitro
correlation of defective immunoglobulin production by addition
of normal T lymphocytes.
Clin. Exp. Immunol. 26, 1, 1976
905. Seeley, J., Sakamoto, K., Ip S.H., Hansen, P.W., Purtilo, D.T.:
Abnormal lymphocyte subsets in X-linked lymphoproliferative
syndrome.
J. Immunol. 127, 2618-2620, 1981
906. Seeling, W., Ahnefeld, F.W., Dick, W., Dölp, R., Kilian, J.,
Leupold, D., Scheible, G.:
Die Funktion des Zinks im Organismus - dargestellt am Beispiel
der Acrodermatitis enteropathica.
Med. Welt 28, 537-544, 1977
- 906a. Seemanova, E., Passarge, E., Beneskova, D., Houstek, J.,
Kasal, P., Sevcikova, M.:
Familial microcephaly with normal intelligence, immunodeficiency
and risk for lymphoreticular malignancies: a new autosomal recessive
disorder.
Am. J. Med. Genet. 20, 639-648, 1985
907. Segal, A.W., Jones, O.T.G., Webster, D., Allison, A.C.:
Absence of a newly described cytochrome b from neutrophils of
patients with chronic granulomatous disease
Lancet 2, 446-449, 1978

908. Segal, A.W., Cross, A.R., Garcia, R.C., Borregaard, N., Valerius, N.H., Soothill, J.F., Jones, O.T.G.:
Absence of cytochrome b-245 in chronic granulomatous disease
N.Engl.J.Med. 308, 245-251, 1983
909. Seger, R., Wildfeuer, A., Buchinger, G., Romen, W., Catty, D., Dybas, L., Haferkamp, O., Ströder, J.:
Defects in granulocyte functions in various chromosome abnormalities (Down's, Edwards', Cri-du-chat syndrome)
Klin.Wschr. 54, 177, 1976
910. Seger, R., Buchinger, G., Schröder, J.:
On the influence of age on immunity in Down's syndrome
Europ. J. Pediat. 124, 77, 1977
911. Seger, R., Fráter-Schröder, M., Hitzig, W.H., Wildfeuer, A., Linnell, J.C.:
Granulocyte dysfunction in transcobalamin II deficiency responding to leukovorin or hydroxycobalamin-plasma transfusion
J. Inher. Metab. Dis. 3, 3-9, 1980
912. Seger, R., Steinmann, B.:
Prenatal diagnosis of chronic granulomatous disease: Unreliability of fibroblast nitroblue tetrazolium test.
Lancet 1, 1216, 1981
913. Seger, R.:
Inborn errors of oxygen-dependent microbial killing by neutrophils
In: Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde Bd. 51
Hrsg.: Frick, P., v. Harnack, G.-A., Kochsiek, K., Martini, G.-A., Prader, A., Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1984
914. Seligman, B.E., Gallin, J.I.:
Use of lipophilic probes of membrane potential to assess human neutrophil activation. Abnormality in chronic granulomatous disease.
J. Clin. Invest. 66, 493, 1980

915. Seligman, P.A., La Donna, L., Steiner, B.S., Allen, R.H.:
Studies of a patient with megaloblastic anemia and an abnormal trans-
cobalamin II
N.Engl.J.Med. 303, 1209-1212, 1980
916. Serra, A., Arpaia, E., Bova, R.:
Kinetics of 21-trisomic lymphocytes I. In vitro response of
21-trisomic lymphocytes to PHA
Hum.Genet.41, 157-167, 1978
917. Shah, T., Webster, A.D.B., Peters, T.J.:
Lymphocyte enzyme activities in immunodeficiency syndromes
with particular reference to common variable hypogammaglobulin-
aemia,
Clin.Exp.Immunol.53, 413-422, 1983
918. Shaham, M., Becker, Y., Cohen, M.M.:
A diffusable clastogenic factor in Ataxia telangiectasia
Cytogenet.Cell.Genet.27, 155, 1980
919. Shaham, M., Becker, Y.:
The ataxia telangiectasia clastogenic factor is a low molecular
weight peptide
Hum.Genet.58, 422-424, 1981
920. Shaham, M., Voss, R., Becker, Y., Yarkoni, S., Ornoy, A.,
Kohn, G.:
Prenatal diagnosis of ataxia telangiectasia
J.Pediatr. 100, 134-137, 1982

922. Shapiro, R.S., Gerrard, J.M., Perry, G.S., III, White, J.G., Krivit, W., Kersey, J.H.:
Wiskott-Aldrich syndrome: Detection of carrier state by metabolic stress of platelets
Lancet 1, 121, 1978
923. Shepard, M.K., Linman, S.K., Cavazos, A.:
Familial thymic aplasia with intrauterine growth retardation and fetal death: A new syndrome or variant of Di George syndrome
In: Birth Defects Orig. Art. Ser. 12
Hrsg.: Bergsma, D., New York, Baltimore, Nat. Found. March of Dimes, Williams & Wilkins, 123, 1976
924. Shin, H.S., Snyderman, R., Friedman, E., Mellors, A., Mayer, M.M.:
Chemotactic and anaphylatoxic fragment cleaved from the fifth component of guinea pig complement.
Science 162, 361-362, 1968
925. Shipley, J., Rodeck, C.H., Garrett, C., Galbraith, J., Giannelli, F.:
Mitomycin-C induced chromosome damage in fetal blood cultures and prenatal diagnosis of Fanconi's anaemia
Prenat. Diagn. 4, 217-221, 1984
926. Shiraishi, Y., Sandberg, A.A.:
Effects of Mitomycin C on sister chromatid exchanges in normal and Bloom's syndrome cells.
Mutat. Res. 49, 233-238, 1978
927. Shore, A., Dosch, H.M., Huber, J., Gelfand, E.W.:
In vitro and in vivo definition of a new variant of severe combined immunodeficiency disease (SCID)
Pediatr. Res. 11, 735, 1979

928. Shurin, S., Cohen, H., Newburger, P.:
Chronic granulomatous disease due to an abnormal NADPH-dependent
oxidase.
Blood 58, 77A, 1981
929. Siciliano, M.J., Bordelon, M.R., Kohler, P.O.:
Expression of human adenosine deaminase after fusion of adenosine
deaminase-deficient cells with mouse fibroblasts
Proc.Natl.Acad.Sci.USA 75, 936-940, 1978
930. Siegal, F.P., Pernis, B., Kunkel, H.G.:
Lymphocytes in human immunodeficiency states: a study of
membrane-associated immunoglobulins
Eur.J.Immunol.1, 482-486, 1971
931. Siegal, F.P., Siegal, M., Good, R.A.:
Suppression of B-cell differentiation by leucocytes from hypo-
gammaglobulinemic patients
J.Clin.Invest.58, 109-122, 1976
932. Siegal, F.P., Good, R.A.:
Human lymphocyte differentiation markers and their application
to immune deficiency and lymphoproliferative diseases
Clin.Haematol, 355-422, 1977
933. Siegal, F.P., Siegal, M., Good, R.A.:
Role of helper, suppressor and B-cell defects in the pathogenesis
of the hypogammaglobulinemias
N.Engl.J.Med. 299, 172-178, 1978
934. Siegel, R.L., Issekutz, T., Schwaber, J., Rosen, F.S., Geha, R.S.:
Deficiency of T-helper cells in transient hypogammaglobulinemia of
infancy
N.Engl.J.Med. 305, 1307-1313, 1981

935. Silengo, M.C., Andria, G.:
Partial monosomy 22 as the result of an unbalanced translocation
5:22 in a patient with cri-du-chat syndrome
Hum.Genet.34, 319-322, 1976
936. Silver, H.K., Shuster, J., Gold, P., Freedman, S.O.:
Leukopenia, leukoagglutinins and low IgM in a family with severe
febrile illnesses
Clin.Immunol.Immunopathol. 1, 220-229, 1973
937. Silverstein, A.M., Lukes, R.J.:
Fetal response to antigenic stimulus. I. Plasmacellular and
lymphoid reactions in the human fetus to intrauterine infection
Lab.Invest.11, 918-932, 1962
938. Simmonds, H.A., Panayi, G.S, Corrigan, V.:
A role for purine metabolism in the immune response: adenosine
deaminase activity and deoxyadenosine catabolism
Lancet 1, 60-63, 1978a
939. Simmonds, H.A., Sahota, A., Potter, C.F., Cameron, J.S.:
Purine metabolism and immunodeficiency: urinary purine excretion
as a diagnostic screening test in adenosine deaminase and purine
nucleoside phosphorylase deficiency
Clin.Sci.Mol.Med. 54, 579-584, 1978b
940. Simmonds, H.A., Fairbanks, L.D., Webster, D.R., Rodeck, C.H.,
Linch, D.C., Levinsky, R.J.:
Rapid prenatal diagnosis of adenosine deaminase deficiency and
other purine disorders using fetal blood
Biosci.Rep.3, 31-38, 1983

941. Simoni, G., Faccaro, M., Arslanian, A., Bacchetta, M., Baccichetti, C.:
Cytogenetic findings in 4952 prenatal diagnoses. An Italian collaborative study
Hum.Genet. 60, 63-68, 1982
942. Simoni, G., Brambati, B., Danesino, C., Rossella, F., Terzoli, G.L., Ferrari, M., Fraccaro, M.:
Efficient direct chromosome analyses and enzyme determinations from chorionic villi samples in the first trimester of pregnancy.
Hum.Genet. 63, 349-357, 1983
- 942a. Simoni, G., Brambati, B.:
Diagnosis of fetal trisomy 21 in first trimester
Lancet 1, 586, 1983
943. Simoni, G., Brambati, B., Danesino, C., Terzoli, G.L., Romitti, L., Rossella, F., Fraccaro, M.:
Diagnostic application of first trimester trophoblast sampling in 100 pregnancies
Hum.Genet. 66, 252-259, 1984
944. Sindel, L.J., Buckley, R.H., Schiff, S.E., Ward, F.E., Mickey, G.H., Huang, A.T., Naspitz, C., Koren, H.:
Severe combined immunodeficiency with natural killer-cell predominance: Abrogation of graft-versus-host disease and immunologic reconstitution with HLA-identical bone marrow cells.
J.Allergy.Clin.Immunol. 73, 829-836, 1984
945. Sirianni, M.C., Businco, L., Fiore, L., Seminara, R., Aiuti, F.:
T-cell subsets and natural killer cells in Di George and SCID patients.
In: Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects 19
Hrsg. Wedgewood, R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W., Allan R. Liss Inc., New York, 107-108, 1983

946. Sjöholm, A.G., Braconier, J.-H., Söderström, C.:
Properdin deficiency in a family with fulminant meningococcal
infections.
Clin.exp.Immunol. 50, 291-297, 1982
947. Skvaril, F., Barandun, S., Morell, A., Kuffer, F., Probst, M.:
Imbalances of κ/λ immunoglobulin light chain ratios in normal
individuals and in immunodeficient patients
In: 22nd Colloquium Bruges, Protides of the biological fluids 1975
Hrsg: Peeters, H., Pergamon Press, New York, 1976
948. Slichter, S.J., Harker, L.A.:
Thrombocytopenia: Mechanisms and management of defects in
platelet production
Clin.Haematol. 7, 523, 1978
949. Smith, G.P., Shah, T., Webster, A.D., Peters, T.J.:
Studies on the kinetic properties and subcellular localization of adenine
nucleotide phosphatases in peripheral blood lymphocytes from control subjects
and patients with common variable primary hypogammaglobulinaemia
Clin.Exp.Immunol. 49, 393-400, 1982
950. Smith, P.A., Chudleigh, P., Campbell, S.:
Ultrasound
Brit.J.Hosp.Med. June 1984, 421-426, 1984
951. Smithwick, E.M., Finelt, M., Pahwa, S., Good, R.A., Naspitz, C.K.,
Mendes, N.I., Kopersztyck, S., Spira, T.J., Nahmias, A.J.:
Cranial synostosis in Job's syndrome
Lancet 1, 826, 1978
952. Snyderman, R., Phillips, J.K., Mergenhagen, S.E.:
Polymorphonuclear chemotactic activity in rabbit serum and guinea
pig serum treated with immune complexes. Evidence for C5a as
the major chemotactic factor
Infect.Immunol. 1, 521, 1970

953. Snyderman, R., Altman, L.C., Frankel, A., Blaese, R.M.:
Defective mononuclear leucocyte chemotaxis. A previously un-
recognized immune dysfunction.
Ann.Intern.Med. 78, 509-513, 1973
954. Snyderman, R., Buckley, R.H.:
Defects of monocyte chemotaxis in patients with hyperimmuno-
globulinemia E and unduesusceptibility to infection
J.Allergy Clin. Immunol. 55, 102-103, 1975
955. Snyderman, R., Pike, M.C., McCarty, G.A., Ward, F.E.:
Isolated deficiencies of the fifth and eighth components of
complement (C) in two families. Clinical, genetic and biological
correlations.
J.Immunol. 120, 1799, 1978
956. Snyderman, R., Durack, D.T., McCarty, G.A., Ward, F.E.,
Meadows, L.:
Deficiency of the fifth component of complement in human subjects
Am.J.Med. 67, 638-645, 1979
957. Song, M.K., Adham N.F.:
A possible role for a prostaglandin-like substance in zinc absorption
Fed.Proc. 35, 1667, 1976
958. Soothill, J.F.:
Immunoglobulins in first-degree relatives of patients with hypo-
gammaglobulinaemia: transient hypogammaglobulinaemia: a possible
manifestation of heterozygosity
Lancet 1, 1001-1003, 1968
959. Sourial, N.A.:
Transcobalamin II deficiency in infancy and the diagnostic value
of serum B12 binders
Scand.J.Haematol. 33, 327-328, 1984

960. Southern, E.M.:
Detection of specific sequences among DNA fragments separated
by gel electrophoresis
J.Mol.Biol.98, 503-517, 1975
961. Spaapen, L.J.M., Scharenberg, J.G.M., Rijkers, G.T.,
Toebe, E., Zegers, B.J.M.:
Purine nucleoside phosphorylase deficiency: mechanisms of
deoxyguanosine toxicity towards various human lymphocyte functions
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg.: Griscelli C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers BV
Amsterdam, New York, 51-56, 1984
962. Spector, B.D., Perry, G.S., Kersey, J.M.:
Genetically determined immunodeficiency diseases (GDID) and
malignancy: Report from the Immunodeficiency-Cancer Registry
Clin.Immunol. Immunopathol.11, 12-29, 1978
963. Sperling, K., Goll, U., Kunze, J., Lüdtke, E.K., Tolksdorf, M.,
Obe, G.:
Cytogenetic investigations in a new case of Bloom's syndrome.
Hum.Genet.31, 47-52, 1976
964. Spittler, L.E.:
Transfer factor therapy in the Wiskott-Aldrich syndrome: results
of longterm follow-up in 32 patients
Am.J.Med.67, 59-66, 1979
965. Squire, J.R.:
Hypogammaglobulinaemia in Great Britain.
Acta Haematol.24, 99, 1960

966. Squire, J.A., Nauth, L., Ridler, M.A.C., Sutton, S., Timberlake, C.:
Prenatal diagnosis and outcome of pregnancy in 2036 women investigated
by amniocentesis
Hum.Genet.61, 215-222, 1982
967. Steele, R.W., Limas, C., Thurman, G.B., Schuelin, M., Bauer, H.,
Bellanti, J.A.:
Familial thymic aplasia: Attempted reconstitution with fetal
thymus in a millipore diffusion chamber.
N.Engl.J.Med. 287, 787, 1972
968. Steinberg, A.-G., Morell, A., Skvaril, F., van Loghem, E.:
The effect of Gm(23) on the concentration of IgG2 and IgG4 in
normal human serum.
J.Immunol.110, 1642, 1973
969. Steinherz, R., Levy, Y., Litwin, A., Menachem, N., Friedman,
E., Levin, S.:
X-linked lymphoproliferative syndrome: a new kindred with variable
phenotypic expression
Am.J.Dis.Child.139, 191-193, 1985
970. Stenman, U.H.:
Intrinsic factor and the vitamin B12 binding proteins
In: Clinics in haematology Vol.5
Hrsg.: Schmitt, W.R., W. B. Saunders Company Ltd.
London, 473-495, 1976
971. St.Geme, J.W.Jr., Prince, J.T., Burke, B.A., Good, R.A.,
Krivit, W.:
Impaired cellular resistance to herpes-simplex virus in
Wiskott-Aldrich syndrome
N.Engl.J.Med. 273, 229-234, 1965

972. Stites, D.P., Kimishige, I., Fudenberg, H.H.:
The relationship of IgA and IgE-deficiency
In: Immunodeficiency in man and animals. Birth Defects 11
Hrsg. Bergsma, D. Sinauer Assoc.Inc.Publ., Sunderland, Mass.
151-153, 1975
973. Stoop, J.W., Eijsvogel, V.P., Zegers, B.J.M., Blok -
Schut, B., van Bekkum, D.W., Ballieux, R.E.:
Selective severe cellular immunodeficiency: effect of thymus trans-
plantation and transfer factor administration,
Clin.Immunol.Immunopathol.6, 289-298, 1976
974. Stoop, J.W., Zegers, B.J.M., Hendricks, G.F.M., Siegenbeek,
van Heukelom, L.H., Staal, G.E.J., De Bree, P.K., Waldman,
S.K., Ballieux, R.E.:
Purine nucleoside phosphorylase deficiency associated with
selective cellular immunodeficiency
N.Engl.J.Med. 296, 651-655, 1977
975. Stoop, J.W., Zegers, B.J.M., Wadman, S.K., Staal, G.E.J.:
Studies of purine nucleoside phosphorylase deficiency in Holland
In: Inborn errors of specific immunity
Hrsg.:Pollara, B., Pickering, E.J., Meuwissen, H.J., Porter, I.H.:
Academic Press, New York, 43-64, 1979
976. Stoop, J.W., Zegers, B.J.M., Kuis, W., Heijnen, C.J., Roord, J.J.,
Duran, M., Wadman, S.K., Staal, G.E.J.:
Purine nucleoside phosphorylase deficiency: long-term clinical,
immunological and metabolic follow up.
In: Primary Immunodeficiencies Inserm Symposium No.16
Hrsg.: Seligman, M., Hitzig, W.H., Elsevier/North Holland,
Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford , 302-311, 1980

977. Storb, R.:
Bone marrow transplantations: progress and problems
J.Pediatr. 105, 414-418, 1984
978. Stossel, T.P., Root, R.K., Vaughan, M.:
Phagocytosis in chronic granulomatous disease and the Chédiak-Higashi syndrome.
N.Engl.J.Med. 286, 120-123, 1972
979. Stossel, T.P., Alper, C.A., Rosen, F.S.:
Opsonic activity in the newborn: Role of properdin
Pediatrics 52, 134, 1973
980. Stossel, T.P.:
Immunodeficiency caused by phagocyte disorders
In: Primary Immunodeficiencies. Insem Symposium No.16
Hrsg. Seligman, M., Hitzig, W.H., Elsevier/North Holland,
Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 315-327, 1980
981. Strober, W., Wochner, R.D., Barlow, M.H., McFarlin, D.E.,
Waldmann, T.A.:
Immunoglobulin metabolism in ataxia teleangiectasia
J.Clin.Invest. 47, 1905-1915, 1968
- 981a. Sturtevant, F.M.:
Zink deficiency acrodermatitis enteropathia, optic atrophy,
subacute myelo-optic neuropathy and 5,7-Dihalo-8-quinolinols
Pediatr. 65, 610, 1980
982. Sugimoto, T., Sawada, T., Tocawa, M., Kodowaki, T.,
Kusonoki, T., Yamaguchi, N.:
Plasma levels of carcino-embryonic antigen in patients with
ataxia-teleangiectasia
J.Pediatr. 92, 436-439, 1978
983. Sullivan, J.L., Byron, K.S., Brewster, F.E., Baker, S.M.,
Ochs, H.D.:
X-linked lymphoproliferative syndrome: Natural history of the
immunodeficiency
J.Clin.Invest. 71, 1765-1778, 1983

984. Summitt, R.L.:
Autosomal syndromes
Pediatr. Ann. 7, 431, 1978
985. Sweetman, L., Bates, S.P., Hull, D., Nyhan, W.L.:
Propionyl-CoA carboxylase deficiency in a patient with biotin-
responsive 3-methylcrotonylglycinuria.
Pediatr. Res. 11, 1144, 1977
986. Sweetman, L., Suhr, L., Nyhan, W.L.:
Deficiency of propionyl CoA and 3-methyl-crotonyl-CoA carboxylases
in a patient with a dietary deficiency of biotin.
Clin. Res. 27, 118A, 1979
987. Sweetman, L.:
Two forms of biotin-responsive multiple carboxylase deficiency
J. Inher. Metab. Dis. 4, 53-54, 1981
988. Swift, M.R., Hirschhorn, K.:
Fanconi's anemia: Inherited susceptibility to chromosome breakage
in various tissues
Ann. Intern. Med. 65, 496, 1966
989. Swift, M.R.:
Fanconi's anemia: Cellular abnormalities and clinical predisposition
to malignant disease in congenital disorders of erythropoiesis.
Ciba Foundation Symposium, Amsterdam, Elsevier Medical,
North Holland, 115, 1976
990. Swift, M., Sholman, L., Perry, M., Chase, C.:
Malignant neoplasms in the families of patients with ataxia-
teleangiectasia
Cancer Res. 36, 209-215, 1976

991. Swift, P.G.F., Driscoll, I.B., Vowles, K.D.J.:
Neonatal small bowel obstruction associated with amniocentesis
Brit.Med.J.1, 720, 1979
992. Symoens, J.:
Levamisole, an antianergic chemo-therapeutic agent: an
overview. Control of neoplasia
In: Modulation of the immune system
Hrsg. Chirigos, M.A., Raven Press, New York, 1, 1977
993. Takatsu, K., Ishizaka, K.:
Reaginic antibody formation in the mouse. VII. Induction of
suppressor T cells for IgE and IgG antibody responses
J.Immunol.116, 1257-1264, 1976
994. Takemoto, K.K., Rabson, A.S., Mullarkey, M.R., Blaese, R.M.,
Garon, C.F., Nelson, D.:
Isolation of papovavirus from brain tumor and urine of a patient
with Wiskott-Aldrich syndrome.
J.Natl.Cancer Inst. 53, 1205-1207, 1974
995. Takeshige, K., Matsumoto, T., Shibata, R., Minakami, S.:
Simple and rapid method for the diagnosis of chronic granulomatous
disease, measuring hydrogen peroxide and superoxide anions released
from leukocytes in whole blood.
Clin.Chim.Acta, 92, 329-335, 1979
996. Tan, J.S., Anderson, J.L., Watanakunakorn, C., Phais, J.P.:
Neutrophil dysfunction in diabetes mellitus.
J.Lab.Clin.Med.85, 26-33, 1975

997. Tan., Y.H., Tischfield, J., Ruddle, F.H.:
The linkage of genes for the human interferon induced antiviral protein and indophenol oxidase-B traits to chromosome G-21.
J.exp.Med. 137, 317, 1973
998. Taniguchi, N., Mukai, M., Nagaoki, T., Miyawaki, T., Moriya, N., Takahashi, H., Kondo, N.:
Impaired B-cell differentiation and T cell regulatory function in four patients with Bloom's syndrome.
Clin.Immunol.Immunopathol.22, 247, 1982
999. Tappeiner, G., Scholz, S., Linert, J., Albert, E.D., Wolff, K.:
Hereditary deficiency of C4: Study of a family
Cutan.Immunopathol. (Paris) 80, 399-404, 1978
1000. Tappeiner, G.:
Disease states in genetic complement deficiency.
Int.J.Dermatol. 50, 187-190, 1982
1001. Tappeiner, G., Hintner, H., Scholz, S., Albert, E., Linert, J., Wolff, K.:
Systemic lupus erythematosus in hereditary deficiency of the fourth component of complement.
J.Am.Acad.Dermatol.7, 66-79, 1982
1002. Taylor, A.M.R., Harden, D.G., Arlett, C.F., Harcourt, S.A., Lehmann, A.R., Stevens, S., Bridges, B.A.:
Ataxia-teleangiectasia: a human mutation with abnormal radiation sensitivity,Nature (Lond.) 258, 427-429, 1975
1003. Taylor, A.M.R., Metcalfe, J.A., Oxford, J.M., Harnden,D.G.:
Is chromatoid-type damage in ataxia-teleangiectasia after irradiation at G₀ a consequence of defective repair?
Nature (Lond.) 260, 441-443, 1976

1004. Taylor, M.J., Josifek, K.:
Multiple congenital anomalies, thymic dysplasia, severe congenital heart disease and obligosyndactyly with a deletion of the short arm of syndrome 5
Am.J.Med.Genet.9, 5-11, 1981
1005. Tedesco, F., Bardare, M., Giovanetti, A.M., Sirchia, G.:
A familial dysfunction of the eighth component of complement (C8)
Clin.Immunol.Immunopathol. 16, 180-191, 1980
1006. ten Besel, R.W., Stadler, E.M., Krivit, W.:
The development of malignancy in the course of the Aldrich syndrome.
J.Pediatr.68, 761, 1966
1007. Thoene, J., Baker, H., Yoshino, M., Sweetman, L.:
Biotin-responsive carboxylase deficiency associated with sub-normal plasma and urinary biotin
N. Engl.J.Med.304, 817-820, 1981
1008. Thomas, P.K., Hoffbrand, A.V., Smith, I.S.:
Neurological involvement in hereditary transcobalamin II deficiency
J.Neurol.Neuropsychiat. 45, 74-77, 1982
1009. Thompson, L.F., Boss, G.R., Spiegelberg, H.L., Jansen, I.V., O'Connor, R.D., Waldmann, T.A., Hamburger, R.N., Seegmiller, J.E.:
Ecto-5'-nucleotidase activity in the T and B lymphocytes from normal subjects and patients with congenital X-linked agammaglobulinemia
J.Immunol.123, 2475-2478, 1979
1010. Thong, Y.H., Douglas, B.S., Terrante, A.:
Abnormal neutrophil chemotaxis in a syndrome of unusual facies, proportionate small stature and sensorineural deafness-mutism.
Acta.Paediatr.Scand.67, 383-387, 1978a

1011. Thong, Y.H., Robertson, E.F., Rischbieth, H.G., Smith, G.J.,
Binns, G.F., Cheney, K., Pollard, A.C.:
Successful restoration of immunity in the DiGeorge syndrome with
fetal thymic epithelial transplant
Arch. Dis. Child. 53, 580-584, 1978b
1012. Tiepolo, L., Maraschio, P., Gimelli, G., Cuoco, C., Gargani,
G.F., Romano, C.:
Multibranched chromosomes 1, 9, and 16 in a patient with combined
IgA and IgE deficiency
Hum. Genet. 51, 127-137, 1979
1013. Tiller, T.L., Buckley, R.H.:
Transient hypogammaglobulinemia of infancy: review of the
literature, clinical and immunologic features of 11 new cases,
and long-term follow-up.
J. Pediatr. 92, 347-353, 1978
1014. Tischfield, J.A., Creagan, R.P., Nichols, E.A., Ruddle, F.H.:
Assignment of a gene for adenosine deaminase to human chromo-
some 20.
Hum. Hered. 24, 1-11, 1974
1015. Tompkins, R.R., Livingood, S.:
Acrodermatitis enteropathica persisting into adulthood.
Arch. Dermatol. 99, 190, 1969
1016. Touraine, J.L., Bétuel, H., Souillet, G., Jeune, M.:
Combined immunodeficiency disease associated with absence
of cell-surface HLA-A and B antigens
J. Pediatr. 93, 47-51, 1978

1017. Touraine, J.L., Bétuel, H., Philippe, N.:
The bare lymphocyte syndrome. I. Immunological studies before
and after bone marrow transplantation.
Blut 41, 198-202, 1980a
1018. Touraine, J.L., Bétuel, H., Touraine, F., Philippe, N.,
Betend, B., Francois, R.:
Role of MHC determinants in immunodeficiency diseases as
shown by the "bare-lymphocyte syndrome" and by chimeric
patients.
In: Primary Immunodeficiencies, Inserm Symposium No.16
Hrsg. Seligman, M., Hitzig, W.H., Elsevier/North Holland,
Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 79-86, 1980b
1019. Touraine, J.L.:
Results of fetal tissue transplantation in 25 patients from the
European Group
In: Bone Marrow Transplantation in Europe II
Hrsg.: Touraine, J.L., Gluckman, E., Griscelli, C., Excerpta Medica
Amsterdam, Oxford, Princeton, 238-243, 1981a
1020. Touraine, J.L.:
The bare-lymphocyte syndrome. Report on the registry
Lancet 1, 319-321, 1981b
1021. Touraine, J.L.:
European experience with fetal tissue transplantation in SCID
In: Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects 19
Hrsg. Wedgewood, R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W., Allan R.
Liss, Inc., New York, 139-142, 1983

1022. Touraine, J.L., Bétuel, H.:
The bare lymphocyte syndrom: Immunodeficiency resulting from
the lack of expression of HLA-antigens.
In: Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects 19
Hrsg.: Wedgewood, R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W., Allan R.
Liss. Inc., New York, 83-85, 1983
1023. Touraine, J.L., Griscelli, C., Bétuel, H., Durandy, A.,
Bétend, B., Souillet, G.:
Chimerism following fetal liver transplantation: cell
cooperation despite HLA-mismatch
In: Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects 19
Hrsg. Wedgewood, R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W., Allan
R.Liss.Inc., New York, 143-145, 1983a
1024. Touraine, J.L., Griscelli, C., Vossen, J., Hitzig, W.H., Hobbs ,
J.R., Hugh-Jones, K., Stoop, J.W., Zegers, B.J.M., Fasth, A.:
Foetal tissue transplantation for severe combined immuno-
deficiency (SCID). European experience; Transplant. Proc. 15,
1427-1430, 1983b
1025. Touraine, J.L., Bétuel, H., Touraine, F.:
The bare lymphocyte syndrome.
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg.: Griscelli C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers
BV, Amsterdam, New York, 27-34, 1984
1026. Townes, P.L., White, M.R.:
Inherited partial trisomy 8q.
Am.J.Dis.Child. 132, 498, 1978
- 1026a. Trotta, P.P., Smithwick, E.M., Balis, M.E.:
A normal level of adenosine deaminase activity in the red cell
lysates of carriers and patients with severe combined immunode-
ficiency disease.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 73, 104-108, 1976

1927. Truedsson, L., Sjöholm, A.G., Laurell, A.-B.:
Screening for deficiencies in the classical and alternative pathways of complement by hemolysis in gel.
Acta.Pathol.Microbiol.Scand. (C) 89, 161, 1981
1028. Tsychiya, S., Minegishe, M., Imaizumi, M., Nakae, S., Tamura, S., Konno, T., Tada, K.:
Selective defect of OKT 4+ T-lymphocytes in severe immunodeficiency
J.Pediatr. 103, 588, 1983
1029. Tubergen, D.G., Krooth, R.S., Heyn, R.M.:
Hereditary orotic aciduria with normal growth and development
Am.J.Dis.Child. 118, 864-870, 1969
1030. Turnbull, A.C., Mc Kenzie, I.Z.:
Second trimester amniocentesis and termination of pregnancy.
Br.Med.Bull. 39, 315-321, 1983
1031. Turner, M.W., Mowbray, J.F., Harvey, B.A.M., Brostoff, J., Wells, R.S., Soothill, J.F.:
Defective yeast opsonization and C2 deficiency in atopic patients
Clin.Exp.Immunol. 34, 253-259, 1978
1032. Uberti, J., Peterson, W.D., Lightbody, J.J., Johnson, R.M.:
A phenotypically normal revertant of an adenosine deaminase-deficient lymphoblast cell line.
J.Immunol. 130, 2866-2870, 1983
1033. Ugazio, A.G., Maccario, R., Duse, M., Burgio, G.R.:
T-lymphocyte deficiency in Down's syndrome
Lancet 1, 1062, 1977
1034. Ugazio, A.G., Out, T.A., Plebani, A., Duse, M., Monafò, V., Nespoli, L., Burgio, G.R.:
Recurrent infections in children with "selective" IgA deficiency: association with IgG2 and IgG4 deficiency
In: *Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects* 19
Hrsg.: Wedgewood, R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W., Allan R. Liss, Inc., New York, 167-171, 1983

1035. U.K. Medical Research Council
An assessment of the hazards of amniocentesis, Report to the medical research council by their working party on amniocentesis
Br.J.Obstet.Gynaecol. 85, Suppl2, 1978
1036. Undritz, E.:
Die Alius-Grignaschi Anomalie: der erblich konstitutionelle Peroxidase-Defekt der Neutrophilen und Monocyten
Blut 14, 129-136, 1966
1037. USA: National Institute of child health and development amniocentesis register:
The safety and accuracy of mid-trimester amniocentesis
US-Department of Health, Education and Wellfare, 78-190, 1978
1038. Valdimarsson, H., Riches, H.R.C., Holt, L., Hobbs, J.R.:
Lymphocyte abnormality in chronic mucocutaneous candidiasis
Lancet 1, 1259-1261, 1970
1039. Valdimarsson, H., Higgs, J.M., Wells, R.S., Yamamura, M., Hobbs, J.R., Holt, P.J.L.:
Immune abnormalities associated with chronic muco-cutaneous candidiasis.
Cell.Immunol.6, 348, 1973
1040. Van der Hart, M., Szaloky, A., Van Loghem, J.J.:
A new antibody associated with the Kell blood group system.
Vox.Sang. 15, 456, 1968
1041. Vanderhoof, J.A., Rich, K.C., Stiehm, E.R., Ament, M.E.:
Esophageal ulcers in immunodeficiency with elevated levels of IgM and neutropenia
Am.J.Dis.Child. 131, 551-552, 1977

1042. Vanderschueren-Lodeweyck, X.M., Fryns, J.P., Van den Berghe, H., Eggermont, E., Eeckels, R.:
Bloom's syndrome
Am.J.Dis.Child, 138, 812-816, 1984
1043. Van der Weyden, M.B., Kelley, W.N.:
Adenosine deaminase deficiency in severe combined immunodeficiency.
Evidence for a post translational defect
J.Clin.Invest. 53, 81a, 1974
1044. Van Pelt, H., Schuurman, R.K.B.:
X-linked agammaglobulinemia (XLA): Cytotoxic T-lymphocytes derived from XLA patients recognize a determinant selectively present on B cell lines from XLA-patients
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg.: Griscelli C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers BV
Amsterdam, New York, 187-188, 1984
1045. Van Scoy, R.E., Hill, H.R., Ritts, R.E., Quie, P.G.:
Familial neutrophil chemotaxis defect, recurrent bacterial infections, mucocutaneous candidiasis and hyperimmunoglobulinemia E.
Ann. Intern.Med. 82, 766-771, 1975
1046. Viniaker, H., Moneret-Vautrin, D.A., Van Diem, L., Grilliat, J.P.:
Taux élevé d'IgE, hypereosinophilie et déficit de l'immunité cellulaire.
Ann.Med.Nancy 3, 225-229, 1976
1047. Virelizier, J.L., Hamet, M., Ballet, J.J., Reinert, P., Griscelli, C.:
Impaired defense against vaccinia in a child with T-lymphocyte deficiency associated with inosine phosphorylase defect.
J.Pediatr. 92, 358-362, 1978

1048. Virelizier, J.L., Griscelli, C.:
Interferon administration as an immunoregulatory and antimicrobial treatment in children with defective interferon secretion.
In: Primary Immunodeficiencies. Inserm Symposium No.16
Hrsg.: Seligman, M., Hitzig, W.H., Elsevier/North Holland, Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 473-484, 1980
1049. Virelizier, J.L., Lagrue, A., Durandy, A., Arenzana, F., Oury, C., Griscelli, C.:
Reversal of natural killer defect in a patient with Chédiak-Higashi syndrome after bone marrow transplantation.
N.Engl.J.Med. 306, 1055-1056, 1982
1050. Vogler, L.B., Pearl, E.R., Gathings, W.E., Lawton, A.R., Cooper, M.D.:
B-lymphocyte precursors in bone marrow in immunoglobulin deficiency disease
Lancet 2, 376, 1976
1051. Vogler, L.B., Newman, S.L., Stroud, R.M., Johnston, R.B.:
Recurrent meningococcal meningitis with absence of the sixth component of complement: Anevaluation of underlying immunologic mechanisms.
Pediatrics 64, 465-467, 1979
1052. Voss, R., Kohn, G., Shafam, M., Benzur, Z., Ornoy, J., Arnon, J., Yaffe, H., Golbus, M., Auerbach, A.D.:
Prenatal diagnosis of Fanconi anemia
Clin.Genet.20, 185-190, 1981

1053. Vossen J.M., Asma, G.E.M., van den Bergh, R.L.,
Wagemaker, G., Meera-Khan, P., Gratama, J.W., Schellekens,
P.T.H.A.:
HLA-identical and haploidentical bone marrow transplantation for
severe combined immunodeficiency: chimerism and immunological
reconstitution in vitro and in vivo.
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg. Griscelli C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers BV
Amsterdam, New York, 417-424, 1984
1054. Wada, Y., Nishimura, Y., Tanabu, M., Yoshimura, Y.,
Jinuma, K., Yoshida, T., Arakawa, T.:
Hypouricemic, mentally retarded infant with a defect of 5-phos-
phoribosyl-1-pyrophosphate synthetase of erythrocytes.
Tohoku J. Exp. Med. 113, 149-157, 1974
1055. Wahl, R., Meo, T., Shreffler, D., Miller, W., Atkinson, J.P.,
Schultz, J., Osterland, C.K.:
C2 deficiency and a lupus erythematosus like illness: family
reevaluation.
Ann. Int. Med. 90, 717-718, 1979
1056. Wahn, V.:
Hereditäre Komplementdefekte
Monatsschr. Kinderheilkd. 131, 765-772, 1983
1058. Waldmann, T.A., Wochner, P.D., Laster, L., Gordon, R.S.:
Allergic gastro-enteropathy- a cause of excessive gastro-intestinal
protein loss.
N. Engl. J. Med. 276, 761-769, 1967

1059. Waldmann, T.A., McIntire, K.R.:
Serum-alpha-fetoprotein levels in patients with ataxia-
teleangiectasia.
Lancet, 2,1112-1115, 1972
1060. Waldmann, T.A., Durim, M.M., Broder, S., Blackman, M.,
Blaese, R.M., Strober, W.:
Role of suppressor T cells in pathogenesis of common variable
hypogammaglobulinemia
Lancet 2, 609-613, 1974
1061. Waldmann, T.A., Broders, S., Krakauer, R., MacDermatt, R.P.,
Durm, M., Goldman, C., Meade, B.:
The role of suppressor cells in the pathogenesis of common
variable hypogammaglobulinemia and the immunodeficiency
associated with myeloma.
Fed.Proc.35, 2067-2072, 1976a
1062. Waldmann, T.A., Broder, S., Krakauer, R., Durm, M.,
Meade, B., Goldman, C.:
Defect in IgA secretion and in IgA specific suppressor cells
in patients with selective IgA deficiency.
Trans.Assoc.Am.Phys.89, 215-224, 1976b
1063. Waldmann, T.A., Blaese, R.M., Broder, S., Krakauer, R.S.:
Disorders of suppressor immunoregulatory cells in the pathogenesis
of immunodeficiency and autoimmunity.
Ann. Int. Med.88, 226-238, 1978
1064. Waldmann, T.A., Broder, S., Goldman, C.K., Marshall, S.,
Muul, L.:
Suppressor cells in common variable immunodeficiency
In: Primary Immunodeficiencies.Inserm Symposium No.16
Hrsg. Seligman, M., Hitzig, W.H., Elsevier/North Holland,
Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 119-128, 1980a

1065. Waldman, T.A., Strober, W., Blaese, R.M.:
T and B cell immunodeficiency disease.
In: Clinical immunology
Hrsg.: Parker, C.W., W.B. Saunders Co., New York, 324, 1980b
1066. Waldmann, T.A.:
Ataxia telangiectasia. A cellular and molecular link between cancer,
neuropathology and immune deficiency
In: Immunological abnormalities in ataxia telangiectasia.
Hrsg. Bridges, B.A., Harnden, D.G., John Wiley & Sons,
Chichester, New York, Brisbane, Toronto, Singapore, 37-51
1982
1067. Waldmann, T.A., Broder, S., Goldman, C.K., Frost, K.,
Korsmeyer, S.J., Medici, M.A.:
Disorders of B-cells and helper T cells in the pathogenesis of
the immunoglobulin deficiency of patients with ataxia telangiectasia
J.Clin.Invest.71, 282-295, 1983
1068. Wallen, W., Dean, J., Gauntt, C., Lucas, D.:
Suppression of lymphocyte stimulation in mouse spleen cells by
interferon preparations.
In: Effects of interferon on cells, viruses and the immune system
Hrsg. Geraldine, A., Academic Press, New York, 355-365, 1975
1069. Wara, D.W., Goldstein, A.L., Doyle, N.E., Armann, A.J.:
Thymosin activity in patients with cellular immunodeficiency
N.Engl.J.Med. 292, 70-74, 1975
1070. Wara, D.:
Thymic hormones in primary immunodeficiency
In: Clinics in Immunology and allergy Vol.3
Hrsg.: Bach, J.-F., W.B. Saunders Co.Ltd. London, Philadelphia,
Toronto, 169-185, 1983

1071. Ward, R.H.T., Modell, B., Petrou, M., Karagözü, F.,
Douratsos, E.:
Method of sampling chorionic villi in first trimester pregnancy
under guidance of real time ultrasound.
Br .Med.J.1, 1542-1544, 1983
1072. Watanabe, M., Ito, T., Yamamoto, M., Watanabe, G.:
Origin of mitotic cells of the chorionic villi in direct chromosome
analysis.
Hum.Genet.44, 191-193, 1978
1073. Watson, A.R., Evans, D.I.K., Marsden, H.B., Miller, V.,
Rogers, P.A.:
Purine nucleoside phosphorylase deficiency associated with a
fatal lymphoproliferative disorder.
Arch.Dis.Child.56, 563-565, 1981
1074. Watson, A.R., Simmonds, R.M., Webster, D.R., Layward, L., Evans, D.I.K.
Purine nucleoside phosphorylase deficiency: A therapeutic challenge.
J.Clin.Biochem.20, 432, 1982
1075. Webb, D.R., Nowowiejski, J.:
Mitogen-induced changes in prostaglandin levels: A signal for
the induction of suppressor cell activity
Cell.Immunol.41, 72-85, 1978
1076. Webster, A.D.B., Asherson, G.L.:
Identification and function of T-cells in the peripheral blood of
patients with hypogammaglobulinemia
Clin.Exp.Immunol.18, 499-504, 1974

1077. Webster, A.D.B., North, M., Allsop, J., Asherson, G.L.,
Watts, R.W.E.:
Purine metabolism in lymphocytes from patients with primary
hypogammaglobulinaemia.
Clin.Exp.Immunol.31, 456-463, 1978
1078. Webster, A.D.B., Rowe, M., Johnson, S.M., Asherson, G.L.,
Harkness, A.:
Ecto 5'-nucleotidase deficiency in primary hypogammaglobulinaemia
In: Enzyme defects and Immune dysfunction,
Ciba Foundation symposium 68
Excerpta Medica, Amsterdam, 135-144, 1979
1079. Webster, A.D.B., North, M.E., Newton, C., Asherson, G.L.:
Lymphocyte cyclic AMP levels in primary hypogammaglobulinaemia:
lack of correlation with response to phytohaemagglutinin.
Clin.Exp.Immunol.40, 351- 357, 1980a
1080. Webster, A.D.B., North, M.E., Rowe, M., Johnson, S.M.:
The metabolism of deoxynucleosides by T and B lymphocytes.
In: Primary Immunodeficiencies. Inserm Symposium No.16
Hrsg. Seligman, M., Hitzig, W.H., Elsevier/North Holland
Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 279-286,
1980b
1081. Webster, A.D.B.:
Metabolic defects in immunodeficiency diseases
Clin.Exp.Immunol. 49, 1-10, 1982
1082. Webster, A.D.B., Smith, P., Shah, T., Peters. T.J.:
Lymphocyte 5'-nucleotidase in immunodeficiency syndromes
J.Clin.Chem.Clin.Biochem. 20, 432, 1982

1083. Webster, D.R., Simmonds, H.A., Perrett, D., Levinsky, R.J.:
Nucleotide levels and metabolism of adenosine and deoxyadenosine
in intact erythrocytes deficient in adenosine deaminase.
J.Clin.Chem.Clin.Biochem. 20, 433, 1982
1084. Wedgwood, R.J., Ochs, H.D.:
Variability in the expression of X-linked agammaglobulinemia:
The co-existence of classic X-LA (Bruton) and "common variable
immunodeficiency" in the same families.
In: Primary Immunodeficiencies, Inserm Symposium No. 16
Hrsg.: Seligman, M., Hitzig, W.H., Elsevier/North Holland
Biomedical Press, Amsterdam, New York, Oxford, 69-78, 1980
1085. Weemaes, C.M.R., Bakkeren, J.M., Ter Haar, B.G.A.,
Hustinx, T.W.J., van Munster, P.J.J.:
Immune responses in four patients with Bloom's syndrome.
Clin.Immunol.Immunopathol. 12, 12-19, 1979
1086. Weemaes, C.M.R., Hustinx, T.W.J., Scheres, J.M.J.C.,
Van Munster, P.J.J., Bakkeren, J.A.J.M., Taalman, R.D.F.M.:
A new chromosomal instability disorder: The Nijmegen breakage
syndrome
Acta Paediatr. Scand. 70, 557-564, 1981
1087. Weemaes, C.M.R., The T.H., van Munster, P.J.J., Bakkeren,
J.A.J.M.:
Antibody responses in vivo in chromosome instability syndromes with
immunodeficiency.
Clin.exp.Immunol. 57, 529-534, 1984
1088. Weening, R.S., Roos, D., Weemaes, C.M.R., Homan-Müller,
J.W.T., van Schaik, M.L.J.:
Defective initiation of the metabolic stimulation in phagocytizing
granulocytes: A new congenital defect.
J.Lab.Clin.Med. 88, 757, 1976

1089. Weismann, K., Hoyer, H.:
Serum alkaline phosphatase activity in acrodermatitis enteropathica:
An index of the serum zinc level.
Acta. Derm. Venereol. (Stockh.) 59, 89, 1978
1090. Weisman, S.J., Berkow, R.L., Plautz, G., Torres, M.,
Mc Guire, W.A., Coates, T.D., Haak, R.A., Floyd, A.,
Jersild, R., Baehner, R.L.:
Glycoprotein-180 deficiency. Genetics and abnormal neutrophil
activation
Blood 65, 696-704, 1985
1091. Weksberg, R., Buchwald, M., Sargant, P., Thompson, M.W.,
Siminovitch, L.:
Specific cellular defects in patients with Fanconi anemia.
J. Cell. Physiol. 101, 311-323, 1979
1092. Wells, R.S., Higgs, J.M., Mac Donald, A., Valdimarsson, H.,
Holt, P.J.L.:
Familial chronic muco-cutaneous candidiasis
J. Med. Genet. 9, 302-310, 1972
1093. Wells, J.V., Michalei, D.O.V., Fudenberg, H.H.:
Autoimmunity in selective IgA deficiency
In: Immunodeficiency in man and animals, Birth Defects 11
Hrsg.: Bergsma, D., Sinauer Assoc. Inc. Publ., Sunderland, Mass.
144-146, 1975
1094. Westminster Hospital Bone Marrow Transplant Team:
Bone marrow transplant from an unrelated donor for chronic
granulomatous disease
Lancet 1, 210-213, 1977

1095. Weston, W.L., Humbert, J.R., August, C.S., Harnett, J.,
Mass, M.F., Dean, P.B., Hagen, J.:
A hyperimmunoglobulin E syndrome with normal chemotaxis in
vitro and defective leukotaxis in vivo.
J.Allergy Clin. Immunol. 59, 115-119, 1977
1096. Weyler, W., Sweetman, L., Maggio, D.C., Nyhan, W.L.:
Deficiency of propionyl-CoA carboxylase and methyl-crotonyl-CoA
carboxylase in a patient with methylcrotonylglycinuria.
Clinica Chim.Acta. 76, 321-328, 1977
1097. White, R.L.:
Human genetics
Lancet 2, 1257-1262, 1984
1098. White, W.B., Ballow, M.:
Modulation of suppressor cell activity by cimetidine in patients
with common variable hypogammaglobulinemia
N.Engl.J.Med.312, 198-202, 1985
1099. Whitin, J.C., Chapman, C.E., Simons, E.R., Chovaniec, M.E.,
Cohen, H.J.:
Correlation between membrane potential changes and superoxide
production in human granulocytes stimulated by phorbol myristate
acetate. Evidence for defective activation in chronic granulomatous
disease.
J.Biol.Chem.255, 1874, 1980
1100. Whittingham, S., Sharma, D.L.B., Pitt, D.B., Mackay, I.R.:
*Stress deficiencies of the T-lymphocyte system exemplified by Down
syndrome.
Lancet, 1, 163, 1977

1101. WHO:
Classification of primary immunodeficiencies
N.Engl.J.Med.288, 966-967, 1973
1102. WHO Scientific Group:
Immunodeficiency
Technical Report Series 630, WHO Genève, 1978
1103. WHO Scientific Group:
Immunodeficiency
Clin.Immunol. Immunopathol. 13, 296-359, 1979
1104. WHO Scientific Group:
Immunodeficiency
J.Clin.Immunol. Immunopathol. 28, 450, 1983
1105. WHO Working Group:
Fetal diagnosis of hereditary diseases
Bulletin of the WHO 62, 345-355, 1984
1106. Report of a WHO/Serono-Meeting:
Perspectives in fetal diagnosis of congenital diseases
Serono Symposia (in Druck)
1107. Williamson, R., Eskdale, J., Coleman, D.V., Niazi, M.,
Loeffler, F.E., Modell, B.M.:
Direct gene analysis of chorionic villi:
a possible technique for first trimester antenatal diagnosis of
haemoglobinopathies
Lancet 2, 1125-1127, 1981
1108. Wilson, L.M.K., Waterhouse, J.A. :
Obstetric ultrasound and childhood malignancies
Lancet 2, 997, 1984

1109. Windhorst, D.B., Holmes, B., Good, R.A.:
A newly defined X-linked trait in man with demonstration of
the Lyon effect in carrier females.
Lancet 1, 737, 1967
1110. Wolf, B., Grier, R.E., Parker, W.D., Goodman, S.J.,
Allen, R.J.:
Deficient biotinidase activity in late-onset multiple carboxylase
deficiency
N.Engl.J.Med. 308, 161, 1983
1111. Wortman, R.L., Andres, C.M., Kaminska, J., Gelfand, E.W.,
Arnold, W., Rich, K., Fox, I.H.:
Biochemical heterogeneity in purine nucleoside phosphorylase
deficiency.
Arthritis Rheum. 21, 603, 1978
1112. Wortman, R.L., Mitchell, B.S., Edwards, N.L., Fox, I.H.:
Biochemical basis for differential deoxyadenosine toxicity to T and
B lymphoblasts: role for 5'-nucleotidase
Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 76, 2434-2437, 1979
1113. Wright, D.G., Kirkpatrick, C.H., Gallin, J.I. :
Effects of levamisole on normal and abnormal leucocyte locomotion.
J.Clin.Invest. 59, 941-950, 1977
1114. Wright, P.F., Hatch, M.H., Kasselberg, A.G., Locory, S.P.,
Wadlington, W.B., Kanon, D.T.:
Vaccine-associated poliomyelitis in a child with sex-linked agamma-
globulinemia
J.Pediatr. 91, 408-412, 1977

1115. Wu, L.Y.F., Lawton, A.R., Cooper, M.D.:
Differentiation capacity of cultured B lymphocytes from immuno-
deficient patients
J.Clin.Invest. 52, 3180-3189, 1973a
1116. Wu, L.Y.F., Lawton, A.R., Greaves, M.F., Cooper, M.D.:
Evaluation of human B-lymphocyte differentiation using pokeweed
mitogen (PWM) stimulation: in vitro studies in various antibody
deficiency syndromes
In: Proceedings of the Seventh Leukocyte Culture Conference
Academic Press, New York, 485, 1973b
1117. Wu, L.Y.F., Lawton, A.R., Cooper, M.D.:
Differentiation capacity of cultured B lymphocytes from immuno-
deficient patients
J.Clin.Invest. 52, 3180-3189, 1975
1118. Wyatt, R.J., Julian, B.A., Galla, J.H.:
Properdin deficiency with IgA nephropathy
N.Engl.J.Med. 305, 1097, 1981
1119. Yarchoan, R., Kurman, C.C., Nelson, D.L.:
Nature of the cellular abnormalities contributing to deficient
in vitro specific antibody production in patients with ataxia-
teleangiectasia (AT).
In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg.: Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers
BV, Amsterdam, New York, 169-170, 1984
1120. Ying, K.L., Decoteau, W.E.:
Cytogenetic anomalies in a patient with ataxia immune deficiency
and high alpha-fetoprotein in the absence of teleangiectasia
Cancer Genet. Cytogenet. 4, 311-317, 1981

1121. Yount, W.J., Hong, R., Seligmann, M., Good, R.A., Kunkel, H.G.:
Imbalances of gammaglobulin subgroups and gene defects in
patients with primary hypogammaglobulinemia.
J.Clin.Invest. 49, 1957-1966, 1970
1122. Zahn, F.W., Waldenmaier, C.:
Informationsbericht und erste Erfahrung über Chromosomen-
analyse aus Chorionzotten in der 7.-11. Schwangerschaftswoche.
Frauenarzt 25, 55, 1984
1123. Zakhireh, B., Malech, H.L.:
The effect of colchicine and vinblastine on the chemotactic
response of human monocytes.
J.Immunol. 125, 2143, 1980
1124. Zankovich, R., Schell-Frederick, E., Diehl, V.:
Chronisch granulomatöse Erkrankung und JOB-Syndrom: Ein
primärer Defekt der Phagocytenfunktion.
Dt.Ärzteblatt 82, 1257-1264, 1985
1125. Zegers, B.J.M., Maertzdorf, W.J., Van Loghem, E., Mul, N.A.J.,
Stoop, J.W., Van der Laag, J., Vossen, J.J., Ballieux, R.E.:
Kappa-Chain-deficiency: An immunoglobulin disorder
N.Engl.J.Med. 284, 1026-1030, 1976
1126. Zegers, B.J.M., Heijnen, C.J., Roord, J.J., Kuis, W., Stoop,
J.W., Ballieux, R.E., Schuurman, R.K.B.:
Defective expression of mononuclear cell membrane HLA-antigens
associated with combined immunodeficiency: Impaired cellular
interactions
In: Primary Immunodeficiency Diseases, Birth Defects, 19
Hrsg. Wedgewood, R.J., Rosen, F.S., Paul, N.W., Allan
R.Liss Inc., New York, 93-96, 1983

1127. Zegers, B.J.M., Heljnen, C.J., Roord, J.J., Kuis, W.,
Stoop, J.W., Ballieux, R.E.:

Combined immunodeficiency with defective expression of HLA-
antigens: analysis of the nature of defective monocyte-T cell
interaction.

In: Progress in Immunodeficiency Research and Therapy
Hrsg. Griscelli, C., Vossen, J., Elsevier Science Publishers
BV, Amsterdam, New York, 35-42, 1984

1128. Zinneman, H.H., Hall, W.H., Heller, B.I.:

Acquired agammaglobulinemia: report of three cases.
J. Am. Med. Ass. 156, 1390, 1954

LEBENS LAUF

- 10.06.1987 Geboren in Dortmund
als Tochter des Diplom-Ingenieurs und
Diplom-Kaufmanns Dr.Thomas Hinckeldey
und seiner Ehefrau Dr.Dagmar Hinckeldey,
Diplom-Kaufmann, geborene Dobner
Konfession : evangelisch
- 1967 - 1971 Besuch der Grundschule in Dortmund
- 1971 - 1980 Besuch des Goethe-Gymnasiums in Dortmund
- 16.05.1980 Abitur
- 1981 - 1983 Vorklinisches Studium an der Ludwig-
Maximilians-Universität München
- 22.03.1983 Ärztliche Vorprüfung
- 1983 - 1987 Klinisches Studium an der Ludwig-
Maximilians-Universität München
- 22.03.1984 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 21.03.1986 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 19.04.1987 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung,
schriftlicher Teil
- 21.05.1987 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung,
mündlicher Teil (Prof.Knorr, Kinderklinik
der Universität, Pädiatrie, Prof.Lehnert,
Medizinische Klinik Innenstadt, Innere
Medizin; Prof.Linder, Klinikum Ingol-
stadt, Chirurgie)
- 22.07.1987 Klinischer Teil des Medizinischen Staats-
examens der USA (Foreign Medical Graduate
Examination in the Medical Sciences
-FMGEMS-)
- Seit 1.08.1987 Assistenzärztin in der Pädiatrischen
Abteilung des Stadtkrankenhauses
Kempten/Allgäu

FAMULATUREN

1.10.-31.10.1983	Städt.Krankenanstalten Dortmund, Kinderchirurgie, Dr.Würtenberger
16.08.-16.09.1984	Interne Gemeinschaftspraxis, Dortmund, Prof.Dr.O.Lippross, Dr.H.Lippross
1.10.-28.10.1984	Guy's Hospital Medical School, London, Chirurgie Dr.R.G. Beard, Consultant Surgeon
1.03.-31.03.1985	St.Claraspital Basel, Schweiz, Chirurgie, PD Dr.P.Tondelli

PRAKTISCHES JAHR

1. Tertial	Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA Chirurgie, J.G.Scannel, M.D., Clinical Professor of Surgery
2. Tertial	Kinderklinik der Universität München im Dr.v.Haunerschen Kinderspital, Pädiatrie
3. Tertial	Krankenhaus München-Schwabing Innere Medizin

Für die Vergabe des Themas, die Hilfe, die Anregungen
und die Bereitschaft, auftretende Fragen zu beantworten,
danke ich Herrn Prof.Dr. B.H. Belohradsky
herzlich, ebenso für die investierte Zeit bei der
Durchsicht der Arbeit.

